



**JOANA MONTANUCCI REMA**

**OPIÓIDES NO TRATAMENTO DA DISPNEIA:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

Tese de Mestrado apresentada para a  
obtenção do grau de Mestre em  
Cuidados Paliativos, sob a orientação da  
Mestre Edna Gonçalves.

3º CURSO DE MESTRADO EM CUIDADOS PALIATIVOS

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

© Joana Montanucci Rema<sup>1</sup>, 2013

---

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Resumo

A dispneia, sensação subjetiva de falta de ar ou dificuldade respiratória, é um sintoma particularmente perturbador, que pode ser causa de grande sofrimento, quer para o doente, quer para a família que o acompanha. A sua etiologia é muitas vezes multifatorial e a sua incidência tende a aumentar à medida que se verifica a progressão da doença.

Os opióides têm sido utilizados no tratamento da dispneia desde o final do século XIX, mas o seu uso sofreu um forte impacto negativo na década de 1950 com o estabelecimento de uma relação com a depressão respiratória.

Sendo a dispneia um sintoma particularmente frequente e devastador para o doente em fase avançada de doença e sem hipótese de tratamento curativo, torna-se importante conhecer o papel dos opióides no tratamento deste sintoma, bem como a clarificação de determinados aspetos muitas vezes limitativos da sua utilização com particular referência a questões de segurança.

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed e Scirus bem como em capítulos de livros considerados relevantes para o tema. Foram analisados 27 artigos finais que se encontram descritos neste estudo, de forma a esclarecer e desmistificar o uso de opióides no tratamento da dispneia e assim contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes portadores deste sintoma tão incapacitante e inquietante.

**Palavras- chave:** Opióides, Dispneia, Tratamento.



## **Abstract**

Dyspnea, a subjective feeling of shortness of breath or breathlessness, is a particularly disturbing symptom that can cause a great suffering, either for the patient and his family. The etiology is often multifactorial and its intensity tends to increase as the disease progresses.

Opioids have been used in the treatment of dyspnea since the late nineteenth century. Although it suffered a strong negative impact in the 1950s with the establishment of a relationship with respiratory depression.

As dyspnea is a particularly common and devastating symptom to the patient in advanced stage of disease with no possibility of curative treatment, it is important to understand the role of opioids in the relief of dyspnea, as well as clarifying certain aspects that often limit their use with particular reference to security issues.

Thus, a literature search was performed in Pubmed and Scirus and also book chapters relevant to the topic. We analyzed 27 articles which are described in this study, in order to clarify and demystify the use of opioids in the treatment of dyspnea and thus contribute to improve the quality of life of patients suffering from this disabling and disturbing symptom.

**Keywords:** Opioids, Dyspnea, Treatment.



## Agradecimentos

Quero expressar o meu agradecimento a todos aqueles que contribuíram para a realização deste estudo que constitui um importante marco na minha vida pessoal e profissional.

À minha orientadora, Dra. Edna Gonçalves, pela forma como me orientou, pelo entusiasmo, motivação e disponibilidade que sempre demonstrou durante este percurso.

A toda a minha família pelo apoio incondicional, acreditando sempre no meu esforço e empenho bem como aos meus colegas de mestrado e de trabalho.

À minha amiga e designer Lúcia Guedes, pela elaboração e adaptação das ilustrações presentes nesta revisão de literatura.





## **Dedicatória**

Dedico a elaboração desta tese de mestrado a todos os profissionais de saúde que diariamente cuidam de doentes em fase avançada de doença nas diferentes áreas da Medicina.



*"You matter because you are you, and you matter to the end of your life.  
We will do all we can not only to help you die peacefully, but also to live until you die."*

Dame Cicely Saunders,  
nurse, physician, social worker and founder of hospice movement



# Índice

1. Introdução .....	1
2. Enquadramento teórico .....	3
2.1. Dispneia em Cuidados Paliativos.....	3
2.1.1. Definição e prevalência.....	3
2.1.2. Patofisiologia da dispneia .....	4
2.1.3. Diagnóstico diferencial da dispneia .....	8
2.1.4. Instrumentos de avaliação de dispneia.....	10
2.1.5. Terapêutica sintomática da dispneia .....	11
2.2. Opióides no tratamento da dispneia .....	11
2.2.1. Recetores de opióides .....	12
2.2.2. Mecanismos pelos quais os opióides atuam na dispneia .....	12
2.2.3. Farmacocinética e farmacodinâmica dos opióides .....	14
2.2.4. Vias de administração de opióides.....	17
2.2.5. Efeitos adversos dos opióides .....	22
2.2.6. A depressão respiratória e o uso dos opióides fortes .....	22
3. Metodologia .....	25
3.1. Caraterização do estudo .....	25
3.2. Critérios de seleção dos estudos .....	25
3.3. Descrição dos métodos de pesquisa .....	25
3.4. Seleção dos estudos.....	26
3.5. Recolha de dados .....	26
3.6. Considerações éticas e legais .....	26
4. Descrição dos resultados .....	27
5. Discussão.....	43
6. Conclusões .....	49
7. Referências bibliográficas .....	51



## Lista de figuras

Figura 1.1	Elementos do modelo biopsicosocial da “dispneia total” .....	1
Figura 2.1	Imagem representativa do centro respiratório (adaptado de Portafolio de Evidencias: Fisiologia Médica – “Regulacion de la Ventilacion”, disponível em <a href="http://isaverm.blogspot.pt">http://isaverm.blogspot.pt</a> ) .....	5
Figura 2.2	Escala Visual Analógica para avaliação da intensidade de dispneia .....	10
Figura 2.3	Representação do Complexo de Pré-Botzinger (adaptado de Respiratory system, disponível em <a href="http://quizlet.com/4851457/flashcards">http://quizlet.com/4851457/flashcards</a> ).....	13
Figura 4.1	Diagrama de sequenciação.....	27





## Lista de tabelas

Tabela 2.1	Diagnósticos diferenciais de dispneia (adaptado de Walsh D et al. Palliative Medicine) .....	9
Tabela 2.2	Principais efeitos adversos dos opióides no curto prazo (adaptado de Hanks G et al., Oxford Handbook of Palliative Medicine, 4th edition, 2009) .....	22
Tabela 4.1	Artigos finais incluídos na revisão, ordenados por ordem cronológica.....	28



## Abreviaturas e Siglas

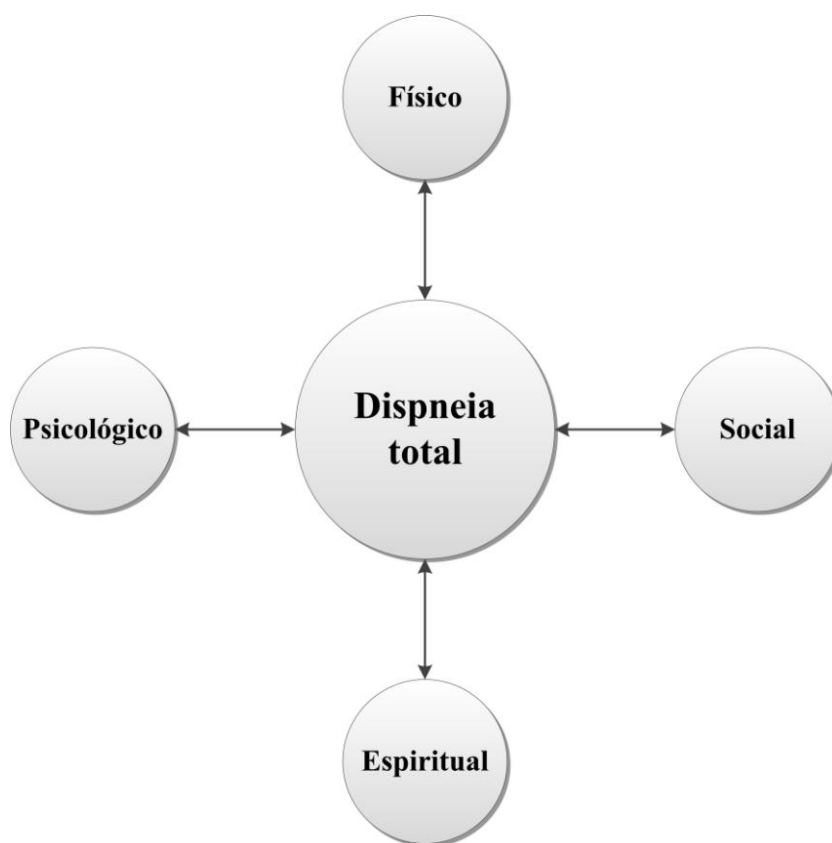
Lista de abreviaturas e siglas (ordenadas por ordem alfabética)

ARA II	Antagonista dos recetores da angiotensina II
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
EN	Escala Numérica
Ev	Via endovenosa
EVA	Escala Visual Analógica
FEV	Fração de ejeção ventricular
FPI	Fibrose Pulmonar Idiopática
FR	Frequência respiratória
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IN	Inalatória
IUPHAR	International Union of Pharmacology
LP	Libertação prolongada
M3G	Morfina-3-glucoronídeo
M6G	Morfina-6-glucoronídeo
NYHA	New York Heart Association
pCO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PO	Via oral (Per os)
pO <sub>2</sub>	Pressão parcial arterial de oxigénio
SC	Subcutânea
SF	Soro fisiológico
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigénio tecidual
vs	Versus



## 1. INTRODUÇÃO

A dispneia é uma manifestação clínica frequente em cuidados paliativos com repercussões importantes a nível físico, psicológico, social e espiritual podendo, à semelhança do que se passa na dor, falar-se do conceito de “dispneia total” (figura 1.1). Abrangendo estes 4 domínios descritos, a dispneia total descreve a experiência do sintoma a partir de uma perspetiva múltipla que, de uma forma sinérgica, contribui para a perceção do sintoma e para determinar o seu impacto (Kamal A et al., 2011a).



*Figura 1.1 Elementos do modelo biopsicossocial da “dispneia total”*

Como sintoma particularmente perturbador, a dispneia pode ser causa de grande sofrimento quer para o doente quer para a sua família.

A sua etiologia é muitas vezes multifatorial e a gravidade depende não apenas dos fatores etiológicos mas também da sensibilidade individual de cada doente que condiciona o grau de tolerância e aceitação desta manifestação clínica (Galriça I and Barbosa A, 2010a), (Zeppetella G, 1998).

A sua incidência tende a aumentar à medida que se verifica a progressão da doença.

As séries publicadas mostram uma grande variação na prevalência da dispneia em cuidados paliativos, cerca de 29 a 74%, o que provavelmente reflete a ausência de consenso na definição e no método de pesquisa dos sintomas sendo muitas vezes um sintoma subdiagnosticado e inadequadamente tratado (Ahmedzai S, 1998).

Os opióides têm sido utilizados no tratamento da dispneia desde o final do século XIX, mas o seu uso sofreu um importante impacto negativo na década de 1950 com o estabelecimento de uma relação clara com a depressão respiratória (Kallet R, 2007a).

Como intervenção terapêutica, o uso de opióides para alívio da dispneia é uma área na qual algum progresso tem sido feito com base na medicina baseada na evidência (Johnson M et al., 2012a) existindo no entanto muita preocupação por parte dos profissionais de saúde com a segurança nomeadamente em doentes com patologia cardiopulmonar prévia havendo a ideia de que este tipo de fármacos contribuem para o encurtamento da vida e hipercapnia (Kamal A et al., 2011b), (Gallagher R, 2010a).

Sendo a dispneia um sintoma particularmente frequente e devastador para o doente em fase avançada de doença e sem hipótese de tratamento curativo, torna-se importante conhecer o papel do uso de opióides como fármacos eficazes no seu alívio, bem como a clarificação de determinados aspetos muitas vezes limitativos da sua utilização com particular referência a questões de segurança.

Desta forma, parece-nos oportuno e importante fazer uma revisão sistemática do que tem sido publicado na literatura nos últimos anos sobre o uso de opióides no tratamento da dispneia, com o objetivo de esclarecer e desmistificar o seu uso e assim contribuir para a melhoria da qualidade de vida dos doentes portadores deste sintoma tão incapacitante e inquietante para si e seus cuidadores.

## 2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

### 2.1. *Dispneia em Cuidados Paliativos*

#### 2.1.1. *Definição e prevalência*

A respiração é um sinal de vida e como tal, para além de uma finalidade fisiológica, inclui aspetos psicológicos, sociais e espirituais (Hanks G et al., 2011a).

Em 1999 a *American Thoracic Society* define dispneia como “uma experiência subjetiva de desconforto respiratório que consiste em diferentes sensações qualitativas”. Esta experiência provém da interação de fatores múltiplos que podem induzir respostas secundárias fisiológicas e de comportamento (Oxberry S, 2009a). Sendo uma experiência subjetiva, só o próprio a pode descrever mas é muitas vezes descrita como uma sensação de desconforto ao respirar, “cansaço”, sufocação, “respiração rápida” ou sensação de que “o ar não chega”.

A presença de dispneia pode exercer um efeito profundo no doente e na qualidade de vida do cuidador. Muitas vezes, é objetivada uma perda gradual de independência, progredindo da dificuldade inicial com atividades de mais difícil execução até às atividades mais básicas da vida diária. Doentes reportam que níveis crescentes de dispneia se correlacionam com menores scores de qualidade de vida e com mudanças físicas, emocionais e cognitivas incluindo anorexia, astenia, fadiga, falta de concentração e perda de memória (Kamal A et al., 2011c).

A dispneia é frequentemente desvalorizada porque é considerada como inevitável no decurso da progressão da doença. Desta forma é muita das vezes descrita como “o sintoma invisível” (Johnson M et al., 2012b).

Séries publicadas mostram uma grande variação de prevalência da dispneia em doentes terminais – 29 a 74% (Booth S et al., 2008), (Gonçalves F, 2011a). Se se considerar exclusivamente a população de doentes oncológicos em estágio avançado a prevalência da dispneia situa-se à volta dos 90% (Galriça I and Barbosa A, 2010b).

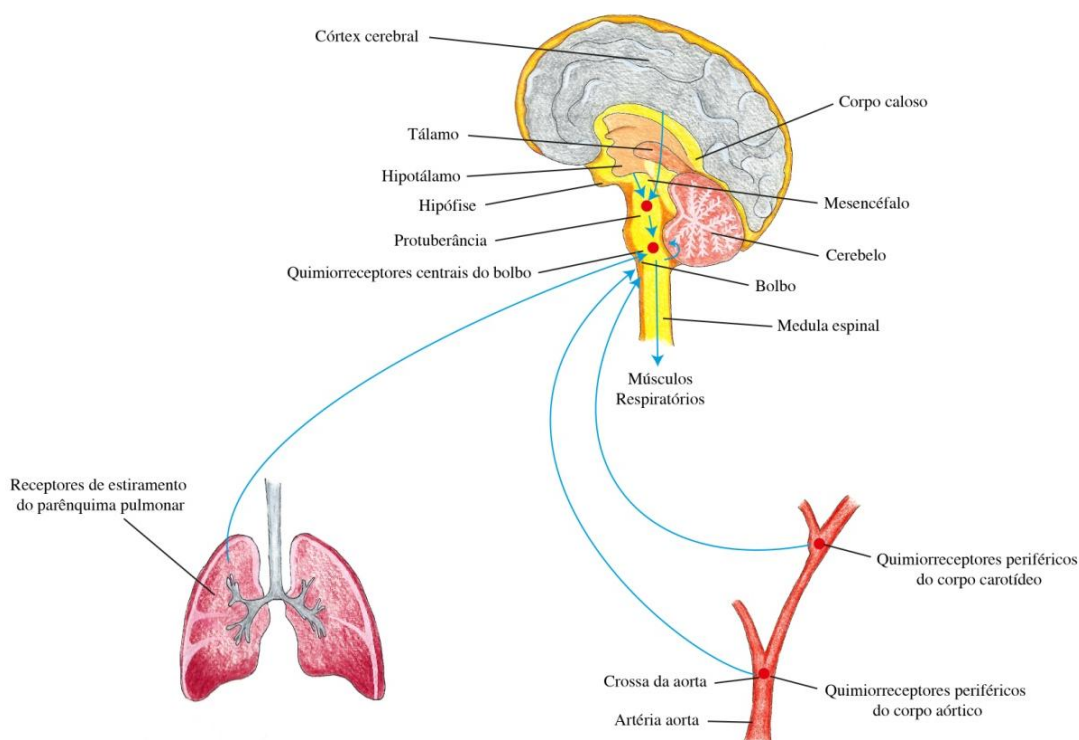
A dispneia é um dos motivos de pedido de consulta de cuidados paliativos em mais de 10% dos doentes internados e é a 4ª causa mais frequente de admissão no serviço de urgência (Kamal A et al., 2011d).

### ***2.1.2. Patofisiologia da dispneia***

#### **Controlo da respiração**

O ritmo respiratório está sob o comando automático do centro respiratório no bulbo raquidiano que integra inputs aferentes de quimiorreceptores centrais, medulares e periféricos (corpos carotídeos e aórticos), aferentes vagais pulmonares (receptores de estiramento, irritantes e fibras alveolares C) e mecanorreceptores periféricos da via aérea superior, pulmão, parede torácica e músculos respiratórios. Os outputs motores do tronco cerebral podem também ser influenciados pelo controlo voluntário proveniente do córtex cerebral que modifica o padrão respiratório individual (Hanks G et al., 2011b), (Thomas J and Gunten C, 2002) (figura 2.1). Estudos baseados em dados imagiológicos cerebrais permitiram identificar a influência na dispneia de áreas límbicas e paralímbicas nomeadamente a ínsula anterior, cíngulo anterior, cerebelo, amígdala, tálamo e núcleos da base (Karleyton E et al., 2002).





*Figura 2.1 Imagem representativa do centro respiratório (adaptado de Portafolio de Evidencias: Fisiologia Médica – “Regulacion de la Ventilacion”, disponível em <http://isaverm.blogspot.pt>)*

### Quimiorreceptores

Os quimiorreceptores centrais são sensíveis a pequenas alterações no pH do líquido cefalorraquidiano resultante da difusão de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ). Os quimiorreceptores periféricos, situados no corpo carotídeo e aórtico, respondem primariamente a alterações na pressão parcial de oxigénio no sangue, e em menor extensão, à pressão parcial de dióxido de carbono sanguíneo. A hipoxia e hipercapnia estão associadas à necessidade de respirar ou “air hunger” pela via dos quimiorreceptores centrais ou periféricos. Observações anedóticas sugeriam que a hipoxia não causava dispneia, no entanto tanto a hiperapnia como a hipoxia apresentam potencial igual para desencadear dispneia.

A necessidade de respirar (“air hunger”) induzida pela hiperapnia pode ser modulada por alterações no volume de ar corrente na ausência de informação aferente proveniente do pulmão, tal como acontece, em doentes submetidos a transplante de

coração-pulmão (Harty H et al, 1996). Deste modo, a hipercapnia está, por si só, associada à sensação de necessidade de respirar (“air hunger”), independentemente da existência ou não de aferentes pulmonares

### Mecanoreceptores no trato respiratório superior, pulmão e parede torácica

Há três tipos de mecanoreceptores no pulmão, mediados pelo vago:

1. Recetores lentos de estiramento nas vias aéreas que respondem à insuflação pulmonar e participam no final da inspiração;
2. Recetores rápidos irritativos situados no epitélio das vias aéreas que respondem a uma variedade de estímulos mecânicos e químicos e medeiam a broncoconstrição;
3. Recetores de fibras C (justapulmonares ou J) localizadas na parede alveolar e vasos sanguíneos que respondem a congestão intersticial.

A estimulação de diferentes recetores pode ocorrer em diferentes patologias, como por exemplo a estimulação de recetores de irritação na asma, a estimulação de recetores J no edema pulmonar, linfangite carcinomatosa, pneumonia e embolia pulmonar (Hanks G et al., 2011c).

Dados clínicos sugerem que recetores faciais modificam a sensação de dispneia e talvez por isso alguns doentes relatam melhoria da sensação de dispneia quando sentados em frente a uma ventoinha ou janela aberta (Schwartzstein R et al, 1987).

Os mecanismos possíveis da dispneia incluem (Hanks G et al., 2011d):

1. Aumento de inputs aferentes de quimiorrecetores e mecanoreceptores da via aérea superior, pulmão, parede torácica e músculos respiratórios;
2. Aumento da sensação de esforço respiratório;
3. Dissociação entre as necessidades ventilatórias e a capacidade de ventilar.

### Aumento da Sensação de esforço respiratório

Os músculos respiratórios têm um papel importante no mecanismo da dispneia. Quando o comando é enviado para os músculos respiratórios, uma descarga é enviada

do córtex motor ou tronco cerebral para o córtex sensitivo produzindo uma sensação de esforço. A sensação de esforço está relacionada com a relação entre a pressão gerada pelos músculos respiratórios com o máximo de pressão que esses músculos são capazes de gerar. A sensação de esforço respiratório aumenta sempre que aumenta o comando motor central para os músculos respiratórios. Isto ocorre quando a pré-carga muscular é aumentada, ou quando os músculos se encontram enfraquecidos por fadiga, por paralisia ou aumento no volume corrente pulmonar. Este aumento de sensação de esforço respiratório pode explicar a dispneia referida por doentes com patologia respiratória obstrutiva (ex: asma e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)) e patologia pulmonar restritiva (ex: doença pulmonar intersticial e fraqueza de músculos respiratórios) (Hanks G et al., 2011e).

#### Dissociação entre as necessidades ventilatórias e a capacidade de ventilar

Em resposta à informação aferente, o sistema nervoso central envia impulsos eferentes para os músculos respiratórios para aumentar a respiração. O conceito de “dissociação neuromecânica” reflete a incompatibilidade entre a informação aferente para o sistema nervoso central e a informação motora eferente para os músculos respiratórios. Com base neste conceito, o cérebro antecipa uma resposta ventilatória de acordo com a informação aferente associada. Acredita-se que em vez de estar diretamente relacionada com a atividade muscular, a dispneia é experienciada quando há uma dissociação entre os estímulos aferentes e a resposta motora, isto é, os estímulos aferentes enviam informação no sentido de aumentar a ventilação mas o organismo não é capaz de responder proporcionalmente para satisfazer a necessidade de ventilar o que resulta em dispneia (Manning H et al, 2001).

Há evidência acumulada de que, em muitos doentes, a dispneia é multifactorial na sua etiologia. Clinicamente, a dispneia pode resultar de uma deficiência de ventilação mecânica por patologias obstrutivas (ex: asma ou DPOC), restritivas (ex: doença neuromuscular), ou por capacidade de difusão reduzida (ex: fibrose intersticial). Alternativamente, pode resultar de um aumento da necessidade ventilatória (ex: exercício físico) ou ocorrer quando é necessário um maior esforço do que o normal para a manutenção de uma ventilação normal (Walsh D, 2009a).

### ***2.1.3. Diagnóstico diferencial da dispneia***

A causa de dispneia nos doentes com doença avançada é muitas vezes multifatorial sendo frequentemente necessário efetuar um amplo diagnóstico diferencial para compreender a sua etiologia (tabela 2.1).

Uma abordagem sistemática para causas potenciais é essencial, pois oferece a melhor oportunidade de um bom controlo dos sintomas.

As causas potencialmente reversíveis devem ser consideradas e tratadas de forma apropriada.

Infeções respiratórias/ pneumonias, anemias, derrame pleural ou pericárdico, ascite, agravamento de insuficiência cardíaca (IC) ou respiratória crónica basal, arritmias cardíacas ou ansiedade estão entre as causas mais frequentes de dispneia. Num contexto de doença avançada em que o objetivo primário do tratamento é o conforto do doente, é necessário ponderar adequadamente as vantagens e desvantagens de investigar exaustivamente a causa da dispneia.

A pneumonia e o tromboembolismo pulmonar são das causas mais comuns de dispneia em cuidados paliativos. No entanto consideração deve ser dada ao benefício de administração de antibióticos ou hipocoagulação comparativamente aos malefícios dessa terapêutica na população considerada (Johnson M, 2009a).

Doentes cuja patologia em si é a causa direta da dispneia, como por exemplo a asma, IC e DPOC devem continuar com otimização da sua terapêutica subjacente.

*Tabela 2.1 Diagnósticos diferenciais de dispneia (adaptado de Walsh D et al. Palliative Medicine)*

<b>Causas torácicas</b>	
<p><b>Malignas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasia pulmonar ou pleural (primária/ secundária)</li> <li>• Derrame pleural e/ou pericárdico</li> <li>• Obstrução Via Aérea</li> <li>• Oclusão Vascular (síndrome da Veia Cava Superior, microembolos tumorais, compressão extrínseca da circulação pulmonar)</li> <li>• Linfangite carcinomatosa</li> <li>• Infiltração parede torácica</li> <li>• Paralisia do nervo frénico</li> </ul>	<p><b>Não malignas ou paraneoplásicas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumotórax</li> <li>• Tromboembolismo pulmonar – Fístula traqueoesofágica</li> <li>• Infecção trato respiratório</li> <li>• Insuficiência cardíaca congestiva</li> <li>• Patologia pulmonar obstrutiva ou restritiva</li> <li>• Iatrogénicas</li> </ul>
<b>Causas extratorácicas paraneoplásicas / não malignas</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fraqueza muscular respiratória: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Síndrome paraneoplásico</li> <li>○ Alterações hidroeletrólíticas ou metabólicas</li> <li>○ Miopatia por corticoterapia</li> <li>○ Caquexia associada ao cancro</li> </ul> </li> <li>• Anemia</li> <li>• Paralisia diafragmática</li> <li>• Ascite</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Ansiedade</li> <li>• Obesidade</li> </ul>	

### 2.1.4. Instrumentos de avaliação de dispneia

A subjetividade e frequência da dispneia tornam a sua quantificação um desafio e talvez por isso haja mais de 40 instrumentos diferentes para a sua avaliação, muitos dos quais foram desenhados para doenças específicas.

Três dos instrumentos mais vezes usados são: a escala de Borg, a escala visual analógica (EVA) e a escala numérica (EN).

Em 1970, Borg descreveu primeiramente uma escala que variava de 6 a 20 para medir a percepção de esforço durante o exercício físico. A escala foi modificada a partir da sua forma original para uma escala com expressões verbais de gravidade ancoradas a uma numeração específica permitindo comparações diretas individuais (Johnson M, 2009b).

A EVA, que pode ser usada para quantificação de qualquer sintoma, consiste em uma linha, com 10 cm de comprimento (figura 2.2), colocada horizontalmente ou verticalmente numa página, com extremos do sintoma a ser avaliado (Ex: “Sem dispneia” e “Dispneia máxima”). A pontuação é obtida através da medição da distância que vai do ponto “sem falta de ar” ao ponto indicado pelo doente. A validade da EVA como uma medição da dispneia tem sido reportada (Peek M et al., 1999). O problema mais comum encontrado no uso desta escala é a dificuldade em visualizar a linha sob determinadas condições clínicas.

A Escala de Borg e EVA têm demonstrado altos índices de concordância em ensaios clínicos (McCannon J and Temel J, 2012). A EN é semelhante à escala de Borg, com uma escala de 0 (sem falta de ar) a 10 (falta de ar máxima).

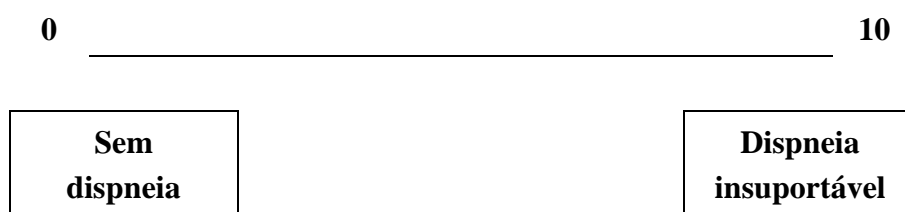


Figura 2.2 Escala Visual Analógica para avaliação da intensidade de dispneia

A medição formal da dispneia induzida pelo exercício físico serve muitas vezes como base para a avaliação e quantificação da dispneia sendo a capacidade ventilatória medida antes, durante e no final do exercício relacionada com a intensidade da dispneia usando diferentes escalas.

### ***2.1.5. Terapêutica sintomática da dispneia***

O tratamento da dispneia deve cursar com medidas farmacológicas mas também medidas não farmacológicas já que a experiência psicológica da dispneia é considerada inseparável dos aspetos físicos do sintoma. Deste modo, o apoio psicossocial, técnicas de controlo respiratório, apoio emocional são parte importante da abordagem multidisciplinar da dispneia a par de medidas farmacológicas como o recurso a ansiolíticos, oxigenoterapia, diuréticos, broncodilatadores e opióides, entre outras.

## ***2.2. Opióides no tratamento da dispneia***

A dispneia surge de interações entre múltiplos fatores fisiológicos, psicológicos, sociais e ambientais. Ao contrário da dor, cujo processamento central está já bem caracterizado, no que diz respeito à dispneia pouco é conhecido acerca das estruturas corticais envolvidas na sua perceção (Navigante A and Cerchietti L, 2010a).

O centro respiratório no bulbo raquidiano e protuberância regula a função respiratória através da coordenação da atividade dos músculos respiratórios incluindo o diafragma (Oxberry S, 2009b.). Ele recebe direta e indiretamente aferentes de quimiorreceptores.

É reconhecido que os opióides podem causar depressão respiratória particularmente em doentes *opioid naive*. O exato mecanismo responsável não é conhecido. Uma redução na sensibilidade e capacidade de resposta por parte do centro respiratório à hipoxia e hipercapnia é a teoria mais aceite. Os opióides podem também influenciar os níveis e libertação de neurotransmissores como a acetilcolina e a noradrenalina (Young H, 1989a).

### ***2.2.1. Recetores de opióides***

Encontram-se recetores opióides e opióides endógenos em todo o sistema cardiorrespiratório e a libertação de opióides endógenos faz parte da resposta neuroendócrina complexa por exemplo nos quadros de IC e DPOC.

O maior local de ligação de opióides encontra-se dentro da parede alveolar seguido do músculo liso da árvore traqueobrônquica (Young H, 1989b). Um ensaio clínico randomizado em doentes com DPOC demonstrou uma intensificação de dispneia após exercício em tapete rolante em doentes que receberam uma antagonista dos recetores de opióides como a naloxona comparativamente ao placebo, confirmando que os opióides endógenos contribuem para a sensação de dispneia (Kirsh J et al., 1989).

Cada recetor está acoplado a uma proteína G, apresentando, no entanto, as suas próprias características e distribuição. Embora existam recetores opióides nas vias respiratórias, não há evidência convincente de que estes mediem a sensação de dispneia (Kallet R, 2007b).

Atualmente segundo a classificação IUPHAR (*International Union of Pharmacology*) os recetores opióides são designados da seguinte forma: MOP ( $\mu$ ), KOP ( $\kappa$ ), DOP ( $\delta$ ) e NOP (peptídeo nociceptina-orfanina).

O recetor  $\mu$  claramente exerce um efeito inibitório na respiração, o recetor  $\delta$  tem um efeito modesto e o recetor  $\kappa$  praticamente não apresenta nenhum efeito (Flórez J and Hurlé M, 1993).

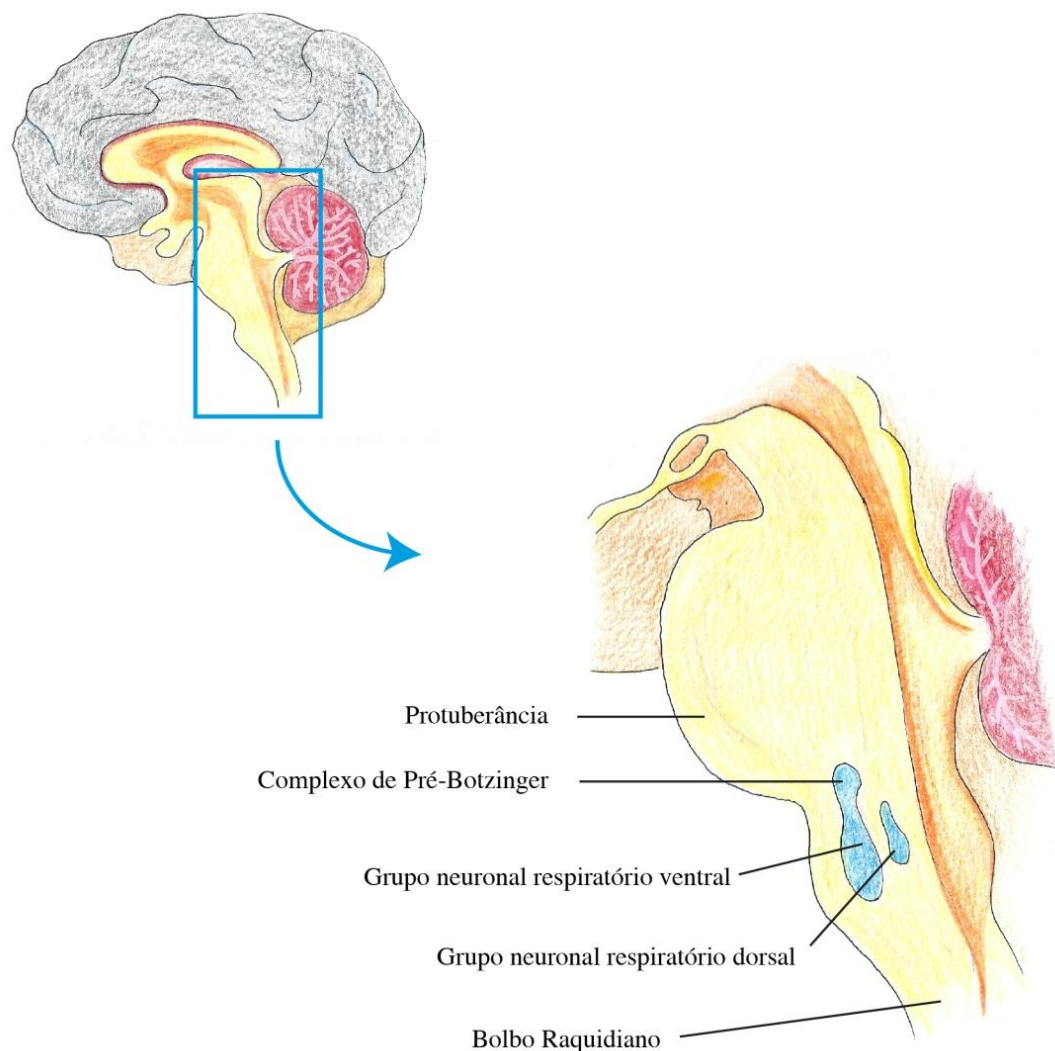
As três famílias de opióides endógenos, endorfinas, encefalinas e dinorfinas, apresentam afinidade para todos os recetores.

### ***2.2.2. Mecanismos pelos quais os opióides atuam na dispneia***

O efeito mais direto dos opióides na respiração é na inspiração, mais especificamente na geração do padrão respiratório por uma área chamada de “*complexo de pré-Botzinger*” (figura 2.3). Trata-se de um conjunto de interneurónios na parte



ventrolateral do bulbo raquidiano, que é essencial para a geração de ritmo respiratório em mamíferos. Não foi ainda identificado definitivamente em humanos, tendo sido no entanto bem estudado em gatos e outros animais (Hallenbeck J, 2012a).



*Figura 2.3 Representação do Complexo de Pré-Botzinger (adaptado de Respiratory system, disponível em <http://quizlet.com/4851457/flashcards>)*

Tem havido algum debate entre fisiologistas sobre se o efeito dos opióides é direto (opióides ligam-se a recetores no complexo) ou indireto com alguma evidência científica a sugerir um efeito indireto causando inibição de transmissão de sinal inspiratória para as vias centrais (Hallenbeck J, 2012b).

Opióides exógenos têm sido usados para reduzir a dispneia. No entanto o local exato de ação é desconhecido. A administração de opióides exógenos leva a uma redução dose-dependente na ventilação-minuto levando ao aumento da pressão parcial de dióxido de carbono sanguíneo e a uma depressão da resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub>. A depressão respiratória induzida pelos opióides é causada pela inibição direta dos neurónios geradores do ritmo respiratório no complexo de Botzinger no tronco cerebral (Hanks G et al., 2011f).

Essencialmente os mecanismos pelos quais os opióides podem reduzir a dispneia incluem o efeito na diminuição da taxa metabólica e das necessidades ventilatórias, redução da sensibilidade bulbar à hipercapnia ou hipoxia, alteração da neurotransmissão dentro do centro respiratório, sedação cortical (ou seja, supressão de sensibilização respiratória), redução do *drive* respiratório induzido pela dor pelo efeito analgésico, vasodilatação e efeitos na redução da ansiedade (Walsh D, 2009b).

### ***2.2.3. Farmacocinética e farmacodinâmica dos opióides***

Um conhecimento específico das propriedades físico-químicas e da farmacocinética de cada opióide individual é importante na determinação da via de administração mais oportuna para se conseguir uma concentração efetiva que permite uma duração de ação apropriada.

Os opióides tendem a apresentar um volume de distribuição elevado devido à sua elevada lipossolubilidade. Uma consequência disto pode ser que a redistribuição, particularmente após um bólus ou infusão curta, poderá ter efeitos significativos nas concentrações plasmáticas. Adicionalmente, a primeira passagem no pulmão pode remover quantidades significativas do fármaco em circulação reduzindo o pico plasmático inicial. O metabolismo dos opióides ocorre no fígado, com os metabolitos hidrofílicos sendo excretados predominantemente por via renal, embora uma pequena quantidade seja excretada na biliar ou inalterada na urina.

Determinados fatores podem afetar a farmacocinética tais como a idade, doença hepática ou renal e obesidade.

Vários opióides apresentam semi-vidas plasmáticas relativamente curtas dos quais a morfina, hidromorfona e o fentanilo são alguns exemplos. Outros apresentam semi-vidas longas como por exemplo a metadona. As consequências das grandes diferenças entre os perfis farmacocinéticos são uma das considerações importantes para a dosagem adequada dos opióides (Hanks G et al., 2011g).

### Morfina

A morfina continua a ser o opióide de eleição, não porque seja mais eficaz do que os outros, mas por razões de familiaridade, de disponibilidade e de custo. A morfina é um agonista exógeno preferencial dos recetores  $\mu$ , e tem elevada afinidade para os recetores  $\kappa$  e  $\delta$  (Osswald W and Guimarães S, 2001a). Quando administrada por via oral, a biodisponibilidade da morfina varia entre 35% a 75%. É metabolizada no fígado e os seus metabolitos principais são: morfina-3-glucoronídeo (M3G) e morfina-6-glucoronídeo (M6G). O M6G é um metabólito ativo da morfina que parece contribuir para a atividade analgésica. É excretada principalmente pelo rim, acumulando-se em doentes com insuficiência renal. O M3G não se liga aos recetores opióides, não tendo assim ação analgésica, podendo no entanto contribuir para os efeitos laterais da morfina, como os efeitos neuroexcitatórios. As formas libertação normal são preferíveis para iniciar o tratamento devido ao seu efeito rápido e de curta duração de ação. O pico de concentração plasmática atinge-se em 1 hora e a duração de efeito é de cerca de 4 horas. As formas de libertação modificada têm o pico entre as 2 e as 4 horas, o qual, é atenuado, e o seu efeito dura 12 horas. Não existe nenhuma dose limite para a morfina, tendo sido descritas doses de 2.5mg de 4/4 horas até mais de 2500mg de 4/4 horas ou o seu equivalente em formas de libertação modificada. O limite é o controlo do sintoma ou o aparecimento de efeitos laterais intoleráveis (Gonçalves F, 2011b).

### Hidromorfona

Acredita-se que a hidromorfona mimetiza os efeitos dos opióides endógenos interagindo principalmente com os recetores  $\mu$  e, em menor extensão, nos recetores  $\delta$ . É absorvida na parte superior do intestino delgado, extensamente metabolizada no fígado e excretada pelo rim. Cerca de 62% da dose oral é eliminada na primeira passagem. Em Portugal existe apenas numa forma de libertação modificada com uma duração de ação

de 24 horas nas doses de 8, 16, 32 e 64 mg. A sua relação com a morfina em termos de potência é de 5:1 (Gonçalves F, 2011c).

### Fentanilo

É cerca de 100 vezes mais potente que a morfina. Na forma transdérmica demora cerca de 2 horas a ser detetado no sangue e 8 a 16 horas a atingir o seu efeito clínico máximo. O fentanilo é biotransformado quase inteiramente num metabolito inactivo, o norfentanilo. Isto levou à recomendação de que o fentanil pode ser relativamente seguro para os pacientes com insuficiência renal e em hemodiálise (Inturrisi C, 2002a).

Sob a forma transdérmica a libertação de forma sustentada permite uma longa duração de ação de 48 a 72 horas.

O citrato de fentanilo transmucoso oral é rapidamente absorvido através da mucosa bucal, com 25% a atingir a circulação sistémica. O início do efeito é de 5 a 10 minutos, e a duração de ação é de 1 a 3,5 horas (Walsh D et al, 2009c).

### Metadona

A metadona é um fármaco lipossolúvel básico (Gonçalves F, 2011d). A sua biodisponibilidade quando administrada por via oral é de 85%, e a sua semi-vida plasmática de cerca de 24 horas, mas pode variar de 13-50 horas, enquanto a duração da analgesia é muitas vezes apenas 4 a 8 horas. Doses repetidas de metadona podem levar à acumulação devido à discrepância entre a semi-vida e a duração de analgesia. Os metabolitos da metadona são desprovidos de atividade farmacológica não sendo dependentes da função renal para a eliminação. A metadona ainda é considerada uma alternativa útil à morfina, porque, em alguns doentes podem proporcionar uma janela terapêutica mais alargada do que outros opióides (Inturrisi C, 2002b).

### Buprenorfina

A buprenorfina é primariamente um agonista parcial dos recetores opióides  $\mu$  e antagonista dos recetores  $\kappa$ . A sua biodisponibilidade por via oral é de cerca de 10%

devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem pelo que não deve ser usada por esta via. Não é deslocada facilmente pelos antagonistas como a naloxona. Por via sublingual é absorvida rapidamente, em menos de 5 minutos, e proporciona analgesia rápida (15 a 20 minutos), devido à sua elevada solubilidade lipídica (Walsh D et al, 2009d).

Para o controlo da dor oncológica a forma mais usada é a via transdérmica. Existe nas doses de 35, 52.5 e 70 µg/h. A relação de potência entre a buprenorfina e a morfina é de 100:1 (Gonçalves F, 2011e).

### Codeína

A codeína é um alcalóide do ópio com um espectro de ação sobre os recetores opióides idêntico ao da morfina, embora menos potente de cerca de 12 vezes. É absorvida por via oral e a sua eliminação é fundamentalmente hepática, por biodegradação em metabolitos excretados pela urina. No entanto, 10% é desmetilada em morfina (Osswald W and Guimarães S, 2001b).

## ***2.2.4. Vias de administração de opióides***

Os opióides devem ser administrados pela via menos invasiva e mais segura para adequado controlo sintomático.

### Via oral

A via mais comumente utilizada para a administração de fármacos é a via oral. É inclusivamente a via recomendada pela Organização Mundial de Saúde aquando do uso de opióides em doentes com cancro (Walsh D et al, 2009f).

Comparativamente à via parentérica, fármacos administrados por via oral apresentam um início de ação mais lento, um pico máximo mais tardio e uma duração de ação mais longa. O tempo até se atingir o pico máximo depende do tipo de opiáceo administrado e da natureza da formulação. A via oral é inadequada para doentes com

dificuldade na deglutição e com quadros oclusivos intestinais e para doentes que necessitam de um alívio sintomático rápido (Hanks G et al., 2011h).

Alguns fármacos, tais como os opióides, estão disponíveis em preparações de libertação normal ou imediata e de libertação sustentada ou prolongada. As preparações de libertação imediata fornecem analgesia dentro de 20 a 30 minutos e alívio por até 4 horas. Preparações de libertação prolongada tem uma absorção prolongada. Os opióides são sujeitos a um metabolismo de primeira passagem extensa. Isto explica por que doses maiores são necessárias com administração por via oral do que com opióides administrados por via parentérica (Walsh D et al, 2009g).

### Via Retal

A via retal é uma via não invasiva alternativa à via parentérica para doentes incapazes de uso de via oral. A farmacocinética e biodisponibilidade dos opióides administrados por via retal pode diferir da via oral devido a atraso e limitação de absorção e passagem parcial pelo metabolismo sistémico hepático (Hanks G et al., 2011i).

A sua principal vantagem é a simplicidade, o que permite que os cuidadores possam administrar a medicação ao doente. Alguns opióides estão disponíveis em formulação retal. (Walsh D et al, 2009h) embora não em Portugal.

Diferenças anatómicas na drenagem venosa hemorroidária do reto podem influenciar substancialmente o nível do fármaco alcançado sistemicamente. Os fármacos administrados na parte superior do reto (drenada pelas veias retais superiores) são transportados diretamente para o fígado e, portanto, estão sujeitos a um metabolismo de primeira passagem. Na prática, a relação entre o uso de opióides oral versus retal é de 1:1, embora, pelo que foi dito antes, a administração por via retal exija uma avaliação cuidadosa dos efeitos terapêuticos e laterais (Walsh D et al, 2009i).

### Vias transmucosa/bucal/nasal

Estas vias são possíveis com opióides lipofílicos (ex: fentanilo e buprenorfina).

A absorção a partir da cavidade oral, que é rica em vasos sanguíneos, é rápida fazendo com que o fármaco entre diretamente para a circulação sistêmica. Esta via evita também o metabolismo de primeira passagem. A administração bucal ou sublingual é limitada pela disponibilidade dos fármacos e pode ser inadequada em doentes com xerostomia, lesões na cavidade oral, ou compromisso cognitivo (Walsh D et al, 2009j).

### Via parentérica

A administração parentérica envolve três vias: intravenosa, intramuscular e subcutânea. É geralmente assumido que os medicamentos administrados por via parentérica são completamente absorvidos para a circulação sistêmica e têm uma biodisponibilidade de quase 100%, não sofrendo metabolismo de primeira passagem. A absorção de muitos fármacos pode ser completa dentro de 30 minutos. Em geral, a injeção intramuscular ou subcutânea de um fármaco produz uma ação mais rápida do que a administração oral, embora não seja sempre desta forma. Alguns medicamentos não são bem absorvidos depois de injeção intramuscular e mesmo menos bem absorvido por via subcutânea. O diazepam é um exemplo comum.

As vias parentéricas (endovenosa, subcutânea ou intramuscular) são consideradas para doentes que apresentam incapacidade de deglutição por disfagia ou odinofagia, em quadros de oclusão intestinal, doentes que necessitam de início rápido de alívio sintomático ou que por astenia intensa não são capazes de usar a via oral. A via endovenosa é também usada para administração de doses elevadas que não podem ser convenientemente administradas por outros métodos, manutenção de controlo sintomático, perante um doente com diminuição de nível de consciência ou face a náuseas ou vômitos persistentes (Hanks G et al., 2011j) (Walsh D et al, 2009k).

A via intramuscular é dolorosa, especialmente em doentes com caquexia. A caquexia está presente em 60% dos pacientes com cancro em fase avançada. Esta via é geralmente apenas útil quando um medicamento é muito irritante para ser administrado por via subcutânea e a via endovenosa não está disponível (Walsh D et al, 2009l).

A via subcutânea foi descrita pela primeira vez em 1979 para opióides e agora está em uso difundido para aplicações subcutâneas em medicina paliativa. Para os doentes que não apresentem um acesso pré-existente ou um cateter, a administração subcutânea intermitente ou contínua proporciona uma via eficiente e eficaz (Walsh D et al, 2009m).

#### *Administração sob a forma de bólus*

As injeções sob a forma de bólus de forma repetida por via endovenosa, intramuscular ou subcutânea podem ser complicadas por efeitos inconvenientes de bólus (toxicidade aquando do pico de concentração e/ou dor irruptiva no final). A via endovenosa apresenta o início de ação mais rápido, o tempo para o efeito de pico correlaciona-se com a lipossolubilidade do opióide, variando de 2 a 5 minutos para a metadona e de 5 a 15 minutos para a morfina. Se forem necessárias várias administrações sob a forma de bólus é aconselhada a introdução de um cateter de infusão contínua (Hanks G et al., 2011k).

#### *Administração sob a forma de infusão contínua*

A administração sob infusão contínua evita os problemas associados com o “efeito bólus” e pode ser usado por via endovenosa ou subcutânea. Em Cuidados Paliativos é uma técnica amplamente usada para analgésicos, antieméticos e sedativos. Para uso em ambulatório implica a inserção de um cateter bem como a capacidade de o doente conseguir administrar as doses de resgate em caso de necessidade. Os opióides disponíveis para infusão contínua devem ser solúveis, bem absorvidos e não irritativos. Medicina baseada na evidência tem apoiado a administração de morfina, diamorfina, hidromorfona, Metadona e fentanilo não é aconselhada por serem irritativos (Hanks G et al., 2011l).

Situações clínicas que surgem rotineiramente exigem combinações de 2 a 3 medicamentos na mesma seringa. Os opiáceos e medicamentos adjuvantes são misturados em conjunto em várias doses e combinações, com um número infinito de combinações possíveis (Walsh D et al, 2009n).



### Via transdérmica

Alguns medicamentos podem ser absorvidos através da pele. As formulações têm sido concebidas quer para produzir efeitos locais ou para serem absorvidas e produzirem efeitos sistémicos. A absorção é limitada pelas características físicas da epiderme e é aumentada por lesão epidérmica. A taxa de absorção é também aumentada se houver aumento da temperatura e vasodilatação como por exemplo em casos de febre (Walsh D et al, 2009o).

Tanto o fentanilo como a buprenorfina, fármacos muito lipofílicos, estão disponíveis em formulações transdérmicas (Hanks G et al., 2011m).

### Via espinal

Desde 1970, quando os opióides endógenos e os recetores de opióides foram isolados em primeiro lugar no sistema nervoso central, têm sido feitas tentativas para otimizar a terapia opióide, levando a medicação ao sistema nervoso central, em vez de sistemicamente. A via espinal refere-se à administração dentro do espaço epidural ou no espaço intratecal ou subaracnóideu (Walsh D et al, 2009p).

De uma forma geral proporcionam uma duração de ação de fármaco mais longa, bastante usada para analgesia, em doses que são inferiores às que seriam necessárias por administração sistémica. A administração de reduzidas doses de opióides perto dos locais de acção na medula espinal pode diminuir os efeitos adversos supraespinais. Os opióides hidrofílicos, como a morfina e hidromorfona, administrados por via espinal apresentam uma semivida prolongada no líquido cefalorraquidiano. Opióides lipofílicos como o fentanilo apresentam menos efeitos adversos. A hidromorfona é preferível à morfina para uso sob a forma de bomba de infusão intratecal devido a incompatibilidade habitual destes dispositivos com a morfina.

Experiência limitada sugere que a administração intraventricular de opióides pode promover analgesia de longa duração em doentes seleccionados (Hanks G et al., 2011n).

### 2.2.5. Efeitos adversos dos opióides

Um tratamento opióide de sucesso implica que os benefícios claramente superem os efeitos adversos induzidos pelos fármacos. Deste modo, é fundamental reconhecer os efeitos adversos dos opióides e, sempre que possível usar estratégias profiláticas para os contrariar ou evitar ou explica-los ao doente e família para facilitar a sua compreensão e aceitação.

*Tabela 2.2 Principais efeitos adversos dos opióides no curto prazo (adaptado de Hanks G et al., Oxford Handbook of Palliative Medicine, 4th edition, 2009)*

<b>Gastrointestinais</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas</li> <li>• Vômitos</li> <li>• Obstipação</li> </ul>
<b>Sistema nervoso autonómico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerostomia</li> <li>• Retenção Urinária</li> <li>• Hipotensão ortostática</li> </ul>
<b>Sistema nervoso central</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sonolência</li> <li>• Diminuição cognição</li> <li>• Alucinações</li> <li>• Delirium</li> <li>• Depressão Respiratória</li> <li>• Mioclonias</li> <li>• Convulsões</li> <li>• Hiperálgia</li> </ul>
<b>Cutâneos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prurido</li> <li>• Hipersudorese</li> </ul>

### 2.2.6. A depressão respiratória e o uso dos opióides fortes

A depressão respiratória com o aumento na pressão parcial de dióxido de carbono (pCO<sub>2</sub>), diminuição na saturação de oxigénio (SpO<sub>2</sub>) e redução da frequência respiratória (FR) é um temido efeito adverso do uso terapêutico de opióides fortes

(Pauwels R et al., 2001a). Cursa geralmente com a sedação do doente e desta até à apneia é descrita uma duração de cerca de cinco a quinze minutos (Parshall et al, 2011a).

Apesar destes efeitos se encontrarem referidos na literatura, em 2001 as diretrizes da Iniciativa Global para a Doença Pulmonar Crónica (GOLD) declararam especificamente que os opióides são contra-indicados no tratamento da DPOC, devido ao potencial de depressão respiratória e agravamento da hipercapnia (Pauwels R et al., 2001b). De certa forma, uma revisão sistemática da literatura efetuada por Jennings em 2002 contradiz esta afirmação na medida em que os estudos são efetuados maioritariamente em doentes com DPOC nos quais se evidencia o perfil de segurança do uso de opióides (Jennings A et al., 2002a).

A American Thoracic Society vem declarando que a utilização de opióides não está contra-indicado para o tratamento de dispneia crónica em doentes com insuficiência respiratória crónica (Parshall et al, 2011b). É recomendado o uso judicioso e terapia individualizada para obtenção de segurança.

Desta forma, alguma controversa persiste na literatura.

Muitos profissionais de saúde, nomeadamente médicos com o objetivo de tratar a dor e a dispneia de forma adequada encontram-se muitas vezes ansiosos acerca da segurança dos opióides. Duas questões em particular constituem a fonte maior de preocupação e bloqueiam o uso efetivo dos opióides na doença severa (Gallagher R, 2010b):

1. Os opióides causam depressão respiratória, especialmente em doentes com patologia cardiopulmonar?
2. Os opióides são responsáveis pelo encurtamento de vida quando necessários para tratar sintomas severos? Por outras palavras será possível “matar” os sintomas sem “matar” o doente?

Estudos acerca da relação entre a dose de opióide, alterações de dose, uso de sedativos e tempo de vida na doença avançada não têm demonstrado uma relação significativa (Sykes N and Thorns A, 2003.).



### **3. METODOLOGIA**

#### ***3.1. Caracterização do estudo***

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura publicada em língua inglesa, portuguesa, francesa e espanhola sobre a avaliação da eficácia e perfil de segurança do uso de opióides no tratamento da dispneia.

#### ***3.2. Critérios de seleção dos estudos***

Foram incluídos estudos observacionais, experimentais e multicêntricos, revisões sistemáticas da literatura e meta-análises com doentes de idade igual ou superior a 19 anos, com doença oncológica ou não oncológica (Case Reports, Comparative Study, Clinical Trial, Journal Article, Meta-Analysis, Multicenter Study, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Review, Abstract Available, Humans, Adult + 19 years), publicados até fevereiro de 2013.

Foram excluídos na revisão final qualitativa, estudos realizados em crianças, guidelines e artigos publicados em língua que não o inglês, francês, espanhol ou português.

#### ***3.3. Descrição dos métodos de pesquisa***

A pesquisa bibliográfica foi efetuada nas bases de dados Pubmed e Scirus. Alguns artigos foram obtidos a partir das referências dos artigos analisados.

Para a pesquisa na base de dados Pubmed utilizou-se a seguinte query: (dyspnea OR breathlessness OR dyspnoea) AND (Treatment OR therapeutic OR intervention) AND

(analgesics, opioids OR analgesics, narcotic OR opioid OR morphine OR hydromorphone OR oxycodone OR phentanyl OR fentanyl OR methadone OR codeine OR buprenorphine).

Na base de dados Scirus a pesquisa foi efetuada primariamente pelas palavras de forma separada dyspnea breathlessness dyspnoea; treatment therapy; analgesics opioid. Foram posteriormente associadas da seguinte forma: dyspnea breathlessness dyspnoea (treatment therapy) (analgesics opioid) obtendo artigos potencialmente relevantes.

### ***3.4. Seleção dos estudos***

Os títulos e abstracts foram avaliados, em termos de relevância e de desenho de estudo, de acordo com os critérios de inclusão. Posteriormente, os artigos completos foram verificados para identificar aqueles que contemplavam os critérios elegíveis.

### ***3.5. Recolha de dados***

Os dados foram recolhidos com base no tema do estudo, a presença de dispneia e os outcomes medidos.

### ***3.6. Considerações éticas e legais***

Os princípios de fidelidade aos autores e de respeito pela integridade textual foi salvaguardado fazendo referência ao autor do artigo de onde foi retirada a ideia ou o conteúdo descrito. Não houve utilização de excertos sem contextualização ou em sentido interpretativo diverso, procurando preservar-se o sentido dado pelos mesmos.

## 4. DESCRIÇÃO DOS RESULTADOS

Com a estratégia de pesquisa anteriormente descrita (ver capítulo 3) foram identificados 173 artigos potencialmente relevantes dos quais 111 foram excluídos pelo título ou resumo ou por serem repetidos. Os 62 artigos restantes foram lidos integralmente, sendo acrescentados e também lidos integralmente 20 artigos de outras referências bibliográficas. Foram posteriormente excluídos 55 sobretudo por não relacionarem diretamente opióides e dispneia (figura 4.1).

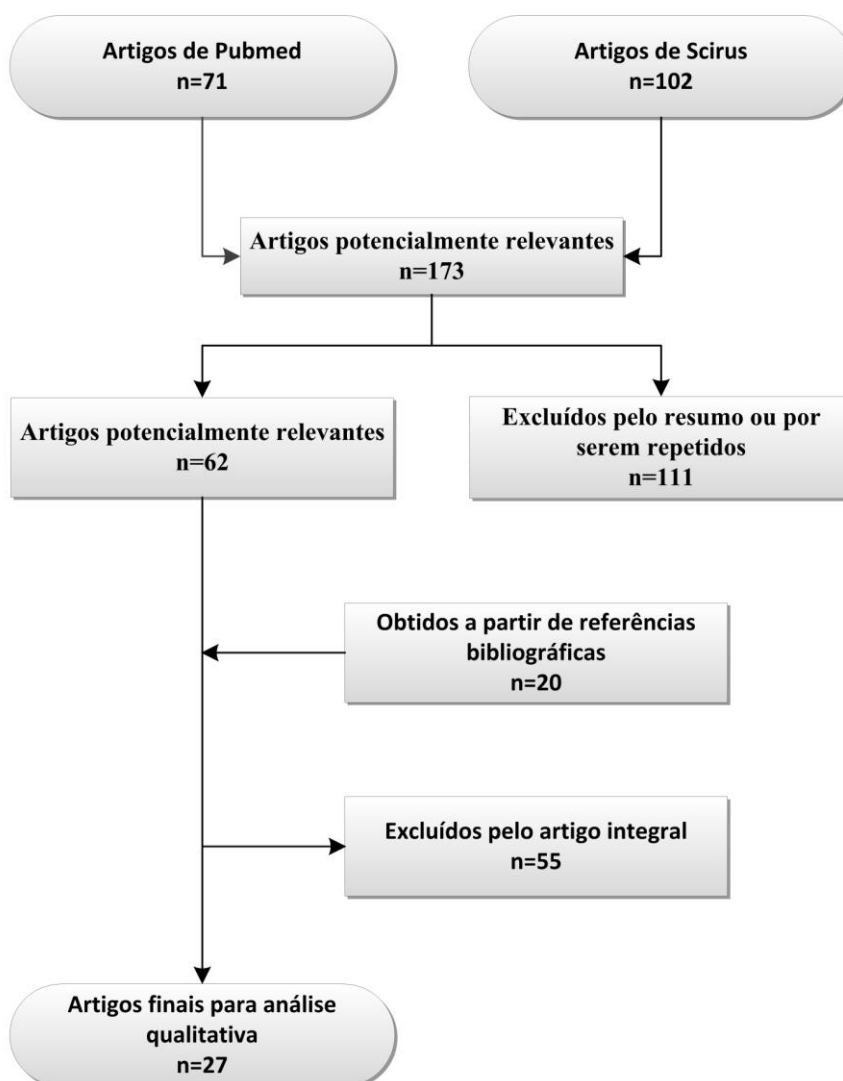


Figura 4.1 Diagrama de sequenciação

Os 27 artigos finais incluídos na revisão sistemática da literatura estão sumariamente apresentados na tabela 4.1 e serão descritos mais à frente.

*Tabela 4.1 Artigos finais incluídos na revisão, ordenados por ordem cronológica*

<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Opióides avaliados</b>	<b>Conclusões</b>
Young H, 1989	Experimental (ensaio clínico randomizado)	DPOC e FPI (n= 11)	Morfina IN vs Soro fisiológico IN	Morfina IN aumentou significativamente e a tolerância ao exercício
Eiser N et al., 1991	Experimental (ensaio clínico randomizado)	“Pink puffer syndrome” (n= 14)	Diamorfina PO (2,5, 5 ou 7,5 mg) vs placebo	Diamorfina PO não tem efeito significativo na tolerância ao exercício e dispneia
Beauford et al., 1993	Experimental (ensaio clínico randomizado)	DPOC (n= 8)	Morfina IN vs placebo (não especificado)	Morfina IN não demonstrou benefício na tolerância ao exercício
Bruera E et al., 1993	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Cancro avançado com envolvimento pulmonar (n= 10)	Morfina SC vs placebo (não especificado)	Morfina SC é eficaz e segura
Masood R et al, 1995	Experimental (ensaio clínico randomizado)	DPOC (n= 12)	Morfina IN vs Morfina EV vs placebo (não especificado)	Morfina IN e EV não têm efeito na dispneia, ventilação ou trocas gasosas em repouso ou durante exercício



<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Opióides avaliados</b>	<b>Conclusões</b>
Leung R et al., 1996	Experimental (ensaio clínico randomizado)	DPOC e Fibrose Pulmonar (n= 10)	Morfina IN vs Soro fisiológico IN	Morfina IN não melhorou a dispneia induzida pelo exercício nem a capacidade máxima de esforço
Chua T et al., 1997	Experimental (ensaio clínico randomizado)	ICC (n= 12)	Dihidroxicodéina PO vs placebo	Dihidroxicodéina melhorou tolerância ao exercício e diminuiu dispneia
Jankelson D et al., 1997	Experimental (ensaio clínico randomizado)	DPOC (n= 16)	Morfina IN (20 ou 40 mg) vs Soro fisiológico IN	Doses elevadas de morfina IN (20 ou 40 mg) não aumentam a tolerância ao exercício nem diminuem a dispneia
Nosedá A et al., 1997	Experimental (ensaio clínico randomizado)	DPOC, FPI, IC, cancro (n=14)	Morfina IN vs Soro fisiológico IN	Morfina IN sobreponível ao placebo
Poole P et al., 1998	Experimental (ensaio clínico randomizado)	DPOC (n= 16)	Morfina LP 10 mg vs placebo	Morfina LP não melhorou a qualidade de vida nem a dispneia, diminuiu capacidade de marcha e provocou efeitos laterais
Allard P et al., 1999	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Cancro avançado (n= 33)	Não especificado	Aumento de 25% da dose basal de opioide pode ser suficiente para reduzir dispneia

<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Opióides avaliados</b>	<b>Conclusões</b>
Mazzocat o C et al., 1999	Experimental, (ensaio clínico randomizado)	Cancro avançado (n= 9)	Morfina SC vs placebo	A morfina é eficaz no alívio da dispneia e não compromete a função respiratória
Coyne P et al., 2002	Experimental (ensaio clínico não randomizado)	Cancro (n= 35)	Fentanilo IN	Fentanilo IN melhorou significativamente e a percepção de dispneia, frequência respiratória e SpO2
Johnson M et al., 2002	Experimental, (ensaio clínico randomizado)	IC (n=10)	Morfina LP 5mg vs placebo	Morfina LP é eficaz no alívio da dispneia na IC
Aberneth y A et al., 2003a	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Insuficiência respiratória crónica, cancro, doença neurónio motor (n= 48)	Morfina LP vs placebo	Morfina LP melhorou significativamente e a dispneia
Williams S et al., 2003	Experimental (ensaio clínico randomizado)	IC (n= 16)	Diamorfina 1 a 2 mg EV vs Placebo	Diamorfina reduz a resposta ventilatória ao exercício
Grimbert D et al., 2004	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Cancro pulmão ou metástases pulmonares (n= 12)	Morfina IN vs Soro fisiológico IN	Morfina e Soro IN melhoraram a dispneia de forma similar

<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Opióides avaliados</b>	<b>Conclusões</b>
Wen-Yu H et al., 2004	Observacional prospectivo	Cancro avançado (n= “pouco claro”)	Morfina PO ou SC	Profissionais de saúde, familiares e doentes consideram o uso de morfina para controlo de dispneia eficaz e eticamente válido. A sobrevida não foi alterada
Allen S et al., 2005	Experimental (ensaio clínico não randomizado)	FPI (n=11)	Diamorfina SC	Redução da dispneia, sem evidência de depressão
Bruera E et al., 2005	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Cancro avançado (n= 11)	Morfina IN + Placebo SC vs morfina SC + Placebo IN	O alívio da dispneia com morfina IN foi similar ao da morfina SC
Juan G et al., 2005	Experimental (ensaio clínico não randomizado)	Enfisema pulmonar avançado (n= 9)	Metadona em perfusão epidural torácica	Metadona epidural em infusão melhorou a dispneia, capacidade de marcha e a qualidade de vida
Clemens E et al., 2007	Experimental (ensaio clínico não randomizado)	Cancro e Esclerose Lateral Amiotrófica em fase terminal (n=11)	Morfina PO Hidromorfona PO	Melhoria da dispneia com morfina na ELA. Melhoria da dispneia com hidromorfona no cancro. Não se verificou depressão respiratória

<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Opióides avaliados</b>	<b>Conclusões</b>
Charles M et al., 2008	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Cancro (n= 25)	Hidromorfona IN vs Hidromorfona sistêmica vs Soro fisiológico IN	As 3 formas de tratamento diminuíram a dispneia. Apenas a hidromorfona IN contribuiu para um alívio rápido da dispneia clinicamente relevante
Clemens K and Klaschik E, 2008	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Cancro Avançado (n=14)	Hidromorfona PO	Hidromorfona diminui significativamente a dispneia e FR e não provocou significativa redução de SpO2 nem aumento de CO2
Navigant e A et al., 2010	Experimental (ensaio clínico randomizado)	Cancro avançado (n=63)	Morfina PO vs Midazolam PO	Midazolam parece ser mais eficaz no controlo da dispneia em relação à morfina
Currow D et al., 2011	Estudo experimental ensaio clínico não randomizado (fase II) + Estudo Observacional prospetivo (farmacovigilância)	DPOC Cancro Doença Pulmonar Intersticial (entre outras) (n=83)	Morfina LP 10mg	Morfina LP 10mg é segura e eficaz

<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>População</b>	<b>Opióides avaliados</b>	<b>Conclusões</b>
Oxberry S et al., 2011	Experimental (ensaio clínico randomizado)	IC crónica (n= 35)	Morfina PO vs Oxiconona PO vs placebo	Morfina e Oxiconona PO não demonstraram benefício no alívio da dispneia

### **Descrição sumária dos artigos incluídos na revisão**

Foi conduzido um estudo experimental de tipo ensaio clínico que incluiu 11 doentes com doença pulmonar avançada (Young H, 1989c). O estudo foi efetuado com o objetivo de avaliar o efeito de baixas doses de morfina por via inalatória (IN) na resistência ao exercício. Foi utilizada Morfina IN versus placebo IN. Verificou-se que a morfina IN aumentou significativamente a tolerância ao exercício.

A dispneia é um sintoma prevalente em doentes com “pink puffer syndrome”, ou seja, doentes com obstrução severa crónica das vias aéreas e pressão parcial de dióxido de carbono no sangue, dentro dos limites da normalidade. Foi conduzido um estudo experimental de tipo ensaio clínico randomizado (Eiser N et al, 1991a) com o objetivo de avaliar os efeitos da diamorfina na dispneia e tolerância ao exercício nestes doentes. Nos 14 doentes incluídos foi administrada diamorfina oral nas doses de 2.5mg; 5mg vs placebo a cada 6 horas durante 2 semanas com 3 repetições do estudo. No final de cada segunda semana, os doentes eram submetidos a espirometria, medição de gases no sangue e pesquisa de níveis sanguíneos de morfina. Posteriormente ocorria uma prova de 6 minutos em tapete rolante. Seis meses depois, 10 doentes foram admitidos para 2 dias adicionais de estudo durante 2 semanas. Receberam 7.5mg de diamorfina ou placebo. Foi observado que doses repetidas de diamorfina oral de 2.5-7.5mg não melhoraram a dispneia nem a tolerância ao exercício em doentes com “*pink puffer syndrome*”.

Foi desenhado um estudo experimental de tipo ensaio clínico (Beauford et al., 1993) para determinar se morfina inalatória nas doses de 0, 1, 4 e 10 mg resultaria em

aumento da tolerância ao exercício em doentes com DPOC. Foram estudados 8 doentes submetidos às diferentes doses de morfina IN em 4 dias diferentes. Em cada dia os doentes foram submetidos a prova de exercício antes e 45 minutos após administração da morfina. Verificou-se que a morfina inalatória nas doses usadas não apresentou benefícios na tolerância ao exercício em doentes com DPOC.

Foi conduzido um estudo experimental de tipo ensaio clínico randomizado (Bruera E et al., 1993) com o objetivo de conhecer os efeitos da morfina na intensidade da dispneia em 10 doentes com cancro em fase terminal. Do total de doentes incluídos, 3 apresentavam sintomas relacionados com progressão de neoplasia do pulmão, 4 doentes com metastização pulmonar, 1 doente com derrame pleural e outro com linfangite carcinomatosa. Todos estavam suplementados com oxigénio por cânula nasal. Todos os doentes estavam já medicados com morfina por dor. Após a dor se encontrar controlada foi usada morfina de forma intermitente na forma subcutânea para dispneia com a mesma dose que a que estava a ser administrada para controlo de dor. O placebo que foi usado não foi especificado. Os resultados sugeriram que injeções intermitentes de morfina SC são seguras e eficazes na abordagem da dispneia em doentes com cancro terminal. Neste estudo uma das limitações deve-se ao facto de os doentes se encontrarem já sob morfina para controlo de dor e a redução da dispneia ser atribuível ao efeito indireto do alívio da dor.

Foi efetuado um ensaio clínico randomizado com dupla ocultação em 12 doentes com DPOC para avaliar se a morfina inalatória reduzia a dispneia (Masood R et al, 1995). Foram administradas morfina por via inalatória, dose equivalente de morfina endovenosa (Ev) e placebo. Verificou-se que a morfina por via inalatória, na dose usada no estudo, não obteve efeito na dispneia induzida pelo exercício.

Dez doentes com DPOC foram estudados (Leung R et al., 1996) para avaliar se a morfina por via inalatória reduz a sensação de dispneia induzida pelo exercício. Os doentes foram randomizados de forma a receberem 5ml de morfina vs 5 ml de solução salina. O teste de exercício foi efetuado 15 minutos após inalação. Foi demonstrado que a morfina na dose usada por via inalatória não contribui para o alívio da dispneia induzida pelo exercício.

Quando se fala em IC em situações de doença em fase avançada, apesar dos esforços com otimização de terapêutica nomeadamente diurética, a dispneia é um sintoma bastante comum e devastador.

Foi efectuado um estudo (Chua T et al., 1997) que tentou demonstrar o efeito da dihidroxicodéina oral na quimiossensibilidade hipóxica e hipercápnica, tolerância ao exercício e dispneia em 12 homens com ICC crónica segundo New York Heart Association NYHA II/III. Nesse estudo a FEV média foi de 21,3% e todos os doentes estavam sob tratamento com IECA e diuréticos. Foi administrada 1 mg / kg de dihidroxicodéina oral ou placebo antes de exercício em tapete rolante. Em termos de parâmetros de quimiossensibilidade, houve um aumento significativo na duração do exercício ( $p < 0,001$ ) e pico de consumo de oxigénio no braço desidroxicodéina. Ao mesmo tempo, a resposta ventilatória ao exercício era reduzida em cerca de 10% e os dois tipos de quimiossensibilidades foram significativamente inferiores ( $p < 0,01$ ) na dihidroxicodéina do que com placebo.

Foi estudado o efeito de doses elevadas de morfina por via inalatória na tolerância ao exercício e alívio da dispneia em doentes com DPOC (Jankelson D et al., 1997a). O desenho do estudo efectuado foi do tipo experimental, ensaio clínico randomizado. Para tal, 16 doentes foram submetidos a 20 mg de morfina por via inalatória, 40mg de morfina também inalatória e solução salina. Posteriormente os doentes efetuaram 6 minutos de prova em tapete rolante imediatamente depois da administração e após 60 minutos. Altas doses de morfina inalatória não contribuíram para o aumento da tolerância ao exercício nem para o alívio da dispneia em doentes com DPOC. Verificou-se também que a morfina após inalação é absorvida rapidamente por via sistémica.

Foi efectuado um ensaio clínico duplamente cego randomizado (Nosedá A et al., 1997) com o objetivo de avaliar o efeito da morfina por via inalatória administrada aos doentes com doença avançada. Estes encontravam-se em repouso. 14 dos 17 doentes iniciais completaram o estudo. A patologia mais frequente foi a DPOC. Três doentes apresentavam acometimento pulmonar por neoplasia. Os doentes foram randomizados durante 4 dias consecutivos para combinação de nebulização de solução salina e oxigénio a 2L/m por máscara facial; 10mg morfina inalatória com oxigénio a 2L/m; 20mg morfina inalatória com oxigénio a 2L/m e 10mg morfina inalatória sem oxigénio.

Foi concluído que ambos os doentes submetidos a placebo como solução salina ou submetidos a morfina beneficiaram desse tratamento. A morfina inalatória não apresentou efeito específico na dispneia.

Foi conduzido um ensaio clínico em 16 doentes com DPOC durante 6 semanas separadas por um período de wash-out de 2 semanas (Poole P et al., 1998a). Os doentes foram submetidos a 25mg morfina de libertação prolongada (LP) vs placebo. O *end point* primário foi a avaliação de qualidade de vida. Os *end points* secundários incluíram caminhada de 6 minutos, e índices de avaliação de dispneia. Os scores de avaliação de qualidade de vida nos 2 grupos foram semelhantes. Morfina LP melhorou a dispneia mas com resultados não estatisticamente significativos. Verificaram-se alguns efeitos adversos atribuídos à morfina. Embora em alguns doentes se verifique uma melhoria da dispneia, este estudo não recomenda o uso de Morfina LP em doentes com dispneia e DPOC severa. Como conclusão, a morfina de LP não foi um tratamento útil na dispneia do doente com DPOC severa.

Um ensaio clínico randomizado sequencial com 33 doentes oncológicos terminais foi efetuado para avaliar a eficácia de doses adicionais de opióides no tratamento da dispneia em doentes que já estavam sob terapêutica opióide regular para alívio da dor (Allard P et al., 1999). O tipo de opióide não foi especificado. Dos 20 doentes tratados com opióides orais, 11 e 9 pacientes receberam aleatoriamente um quarto e metade do seu equivalente da dose de opióide das 4 horas, respetivamente. Dos 13 pacientes sob opióide subcutâneo, sete e seis pacientes receberam um quarto e metade das suas doses suplementares, respetivamente. Os autores concluíram que doses suplementares de um quarto da dose regular de opióide são eficazes na redução da intensidade da dispneia e além disso, há também uma pequena redução na taquipneia. Não foram encontradas vantagens em utilizar mais do que um quarto da dose regular. Os resultados deste estudo não podem ser generalizados para doentes com cancro que não estão sob opióides regulares para controle da dor.

Foram estudados os efeitos da morfina na dispneia e na função ventilatória em 9 doentes com doença oncológica terminal com envolvimento pulmonar (Mazzocato C et al., 1999a). Foi conduzido um ensaio clínico, randomizado com dupla ocultação no qual os doentes foram aleatoriamente tratados por via SC e a cada 4 horas com placebo ou



morfina (5 mg nos doentes opioid-naive e dose usual aumentada em 25% nos doentes que já faziam opióides), trocando de braço de tratamento no dia seguinte. Concluíram que a morfina foi eficaz para o alívio da dispneia sem comprometimento da função respiratória.

Um ensaio clínico não randomizado (Coyne P et al., 2002) comparou o uso de fentanilo inalado na melhoria da percepção de dispneia em 35 doentes com cancro. O Fentanilo inalado melhorou significativamente a percepção de dispneia pelo doente.

Para estudar a IC foram publicados os resultados de um ensaio clínico centrado no controlo sintomático (Johnson M et al., 2002c). Foram recrutados dez homens, clinicamente estáveis (NYHA III-IV), com  $FEV \leq 35\%$ , sob terapêutica optimizadora máxima. O objetivo era avaliar a eficácia do uso de morfina por via oral na percepção de dispneia e melhoria da qualidade de vida por parte dos doentes.

Foram administrados 5 mg de morfina por via oral vs placebo. A conclusão foi de que a morfina PO é eficaz no alívio da dispneia na IC.

Um estudo experimental de tipo ensaio clínico randomizado foi conduzido em doentes com patologia pulmonar (Abernethy A et al., 2003a). A maioria dos doentes apresentava DPOC. Neste projeto os participantes foram divididos de forma a receberem 20 mg uma vez de morfina de libertação prolongada por via oral durante 4 dias vs sulfato de morfina por via oral ou placebo durante outros 4 dias. A morfina de libertação prolongada foi superior ao placebo na diminuição da dispneia refratária. O facto de não haver um período de wash-out (tempo sem tratamento) bem como o facto de a dose de morfina ser 20mg, poder ser considerada por alguns médicos como elevada para doentes *opioide naive* foram algumas das limitações apontadas neste estudo.

Foi efectuado um ensaio clínico randomizado com 16 doentes com IC estável com FEV média de 35,3% (Williams S et al., 2003) foram submetidos a exercício em tapete rolante após injeção endovenosa de 1 ou 2 mg de diamorfina. Após o ensaio, 0,4 mg de naloxona foram administradas por essa via para antagonizar o seu efeito. O objetivo do estudo foi o de adicionar conhecimentos acerca da segurança e os efeitos benéficos deste fármaco em doentes com IC crónica. Verificou-se que a diamorfina reduz a resposta ventilatória ao exercício melhorando esta resposta.

Para avaliar a eficácia de morfina por via inalatória no tratamento da dispneia em cuidados paliativos em doentes com cancro do pulmão foi conduzido um ensaio clínico (Grimbert D et al., 2004) no qual foram incluídos 12 doentes. Estes foram seguidos por dois períodos de 48 horas separados por um período de wash-out de 24 horas. Foram administrados 4ml de morfina e 4 ml de solução salina a cada 4 horas, de forma alternada. A dispneia foi avaliada através do uso de uma EVA.

Ambos demonstraram uma melhoria na dispneia apresentada similar o que no estudo é interpretado como um provável efeito de humidificação das vias aéreas e não como efeito terapêutico da morfina.

Em Taiwan foi conduzido um estudo observacional prospetivo (Wen-Yu H et al., 2004) com o objetivo de avaliar: em que medida os profissionais de saúde, familiares e doentes consideravam o uso de morfina para tratar dispneia eficaz e eticamente aceitável (usaram para isto um questionário elaborado para o efeito); a influência da morfina na sobrevivência dos doentes. Foram incluídos neste estudo 136 doentes com doença oncológica terminal dos quais 66 tinham dispneia na admissão e 66 tinham dispneia nas 48 h que precederam a morte, embora este número seja “pouco claro” no decorrer da leitura do artigo. Inicialmente tratados com 3 mg de morfina oral de 4 em 4 horas, a dose de morfina foi titulada para obtenção de eficácia máxima ou até aparecimento de efeitos secundários não toleráveis.

A principal conclusão foi de que a utilização da morfina para controlo da dispneia na fase terminal do cancro foi eficaz e eticamente validada sendo necessários mais estudos para determinar a via de administração e dose de morfina mais adequadas para o alívio da dispneia.

Como principais limitações deste estudo foram apontados o facto de não terem sido estudadas outras variáveis que pudessem influenciar o controlo da dispneia tal como outros medicamentos e o facto de embora os doentes terem origem em vários locais de Taiwan, a generalização de um estudo feito numa só unidade ficará sempre comprometida.

Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da administração de opióides em doente com Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) foi conduzido um estudo observacional (Allen S et al., 2005a). O opióide usado foi a diamorfina, administrada por via subcutânea numa dose de 2,5 mg para doentes com um peso corporal de 60 kg ou menos, ou 5 mg, se mais de 60 kg (um doente). Foi escolhido este opiáceo devido à estabelecida prática na unidade referida com o benefício acrescido de a absorção ser completa e os efeitos máximos serem previsíveis nos primeiros 30 minutos. Foram incluídos 11 doentes. Como conclusão a diamorfina oral manteve-se eficaz na redução da dispneia, sem evidência de depressão respiratória sendo portanto os opióides em baixas doses eficazes e seguros no tratamento paliativo de FPI.

A via inalatória constitui objeto de interesse devido ao seu potencial de rápido início de ação e facilidade de administração. Adicionalmente devido à absorção reduzida da morfina inalatória esta pode oferecer alívio da dispneia com menos efeitos adversos relativamente à sua administração sistémica. Para comparar os efeitos da morfina subcutânea com a inalatória no alívio da dispneia em doentes com cancro avançado, foi conduzido um ensaio clínico, duplamente cego, randomizado (Bruera E et al., 2005). Os doentes foram selecionados com base na presença de dispneia, com predomínio de padrão de ventilação de tipo obstrutivo (sem evidência de broncoespasmo).

Os 11 doentes incluídos encontrava-se já sob terapêutica com opióides por via oral e/ou parentérica. Ao dia 1 foi administrada morfina sc com placebo inalatório ou morfina inalatória com placebo subcutâneo em doses equivalentes. Verificou-se que não existiu uma diferença estatisticamente significativa na intensidade da dispneia nos 60 minutos após a administração. Tanto a morfina administrada por via inalatória como subcutânea produziu um alívio da dispneia semelhante sem efeitos laterais nomeadamente broncoespasmo. As limitações deste estudo têm a ver com o tamanho muito reduzido da amostra (n=11), o facto de a dispneia ser de intensidade moderada e avaliada apenas por uma escala numérica de 0-10, sem avaliar a perceção de resposta do doente e portanto os resultados não poderem ser generalizados para casos de dispneia mais intensa sendo o estudo considerado por alguns autores inconclusivo (Lasheen W, 2006).

Foi conduzido em ensaio clínico não randomizado que incluiu 9 doentes com DPOC de tipo enfisematoso com média de idades de 72 anos (Juan G et al., 2005). A estes foi administrada metadona por via epidural na região da coluna dorsal associada a uma bomba de infusão na dose de 6mg/24h. Sem grupo controlo. As avaliações de dispneia foram efetuadas na admissão, após 1 semana e após 1 mês de infusão. O estudo demonstrou que a metadona, por via epidural em infusão foi usada com sucesso no alívio da dispneia após 1 semana de tratamento em doentes com enfisema pulmonar avançado.

Em 2007, foi publicado um ensaio clínico não randomizado com o objetivo de conhecer o efeito do tratamento com opióides na ventilação em doentes com dispneia (Clemens E et al., 2007a). O estudo incluiu 11 doentes, com cancro e ELA em estágio terminal. A estes foram administrados por via oral morfina e hidromorfona de libertação não modificada cada 4 horas e, se necessário, doses de resgate em intervalos de 15 min.

Foi demonstrada uma redução significativa na frequência respiratória e melhoria da dispneia com a titulação com morfina ou hidromorfona, mas não houve mudanças significativas na pCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> e frequência cardíaca sugerindo a inexistência de depressão respiratória induzida por opioides. Os autores concluíram que, com titulação adequada, os opióides podem ser utilizados para alívio da dispneia através da diminuição da frequência respiratória evitando a hipercapnia iatrogénica ou hipoxia. Por apenas terem sido estudados 11 doentes, o número limitado da amostra constitui a principal limitação do estudo.

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado (Charles M et al., 2008a) comparando os efeitos da hidromorfona nebulizada, hidromorfona sistémica com placebo (considerado solução salina) para alívio de episódios de dispneia incidental em doentes com cancro avançado. Foram estudados 25 doentes. A hidromorfona IN, sistémica e soro fisiológico IN diminuíram de forma estatisticamente significativa a dispneia mas não houve diferenças significativas entre as 3 formas de tratamento. A diminuição rápida da dispneia só foi clinicamente significativa com a Hidromorfona IN.

Foi conduzido um ensaio clínico randomizado (Clemens K and Klaschik E, 2008) para avaliar o efeito da hidromorfona PO em 14 doentes com cancro avançado.

Neste estudo foi concluído que a hidromorfona diminuiu significativamente a dispneia e FR e não provocou redução de SpO2 nem aumento de CO2

Para avaliar a eficácia da morfina PO comparativamente ao midazolam PO foi efetuado em ensaio clínico randomizado (Navigante A et al., 2010b). Foram estudados 63 doentes com cancro em fase avançada. O midazolam parece ser mais eficaz no controlo da dispneia em relação à morfina.

Para estudo de efeito de Morfina LP 10mg em doentes com DPOC, Cancro e Doença Pulmonar intersticial, foram conduzidos um Estudo experimental de tipo ensaio clínico não randomizado (fase II) + Estudo Observacional prospetivo (farmacovigilância). Foram incluídos 83 doentes.

A conclusão foi de que a morfina LP 10mg é segura e eficaz nestes doentes.

Foi conduzido um estudo experimental de tipo ensaio clínico randomizado com o objetivo de comparar os efeitos da morfina e da oxicodona no alívio da dispneia em doentes com IC crónica avançada (Oxberry S et al., 2011c). Foi administrada morfina por via oral na dose de 5mg 4x/dia vs Oxicodona por via oral na dose de 2.5mg 1x/dia vs placebo não especificado qual. A média de idades dos doentes foi de 70 anos. Os autores verificaram que não houve benefício no alívio da dispneia com uso da morfina ou da oxicodona relativamente ao placebo.



## 5. DISCUSSÃO

A dispneia como manifestação clínica frequente e com componentes físicos, psicológicos e sociais importantes no doente em tratamento paliativo, pode ser uma das causas de elevado sofrimento quer para o doente quer para a sua família ou cuidador.

A sua incidência tende a aumentar à medida que se verifica a progressão da doença mas é muitas vezes desvalorizada por ser considerada inevitável no decurso da progressão da própria doença.

Com uma etiologia frequentemente multifatorial, causas potencialmente reversíveis devem ser consideradas e tratadas de forma apropriada.

Como intervenção terapêutica, o uso de opióides para alívio da dispneia é uma área na qual algum progresso tem sido feito com base na medicina baseada na evidência (Kallet R, 2007c).

Os efeitos dos opióides na dispneia resultam dos efeitos sobre a resposta ventilatória ao CO<sub>2</sub>, a hipoxia, resistência ao fluxo inspiratório e diminuição do consumo de oxigénio com o exercício e em repouso em indivíduos saudáveis (Kamal A et al., 2011e). Além disso, um efeito vasodilatador nas pressões vasculares pulmonares foi demonstrado em animais (Kaye A et al., 2006).

Questões são frequentemente levantadas acerca do perfil de segurança destes fármacos existindo a ideia de que este tipo de fármacos contribuem para o encurtamento do tempo de vida dos doentes.

A depressão respiratória com o aumento da pCO<sub>2</sub> e diminuição de pO<sub>2</sub> é um temido efeito adverso do uso terapêutico de opióides fortes (Jennings A et al., 2002b).

Uma das provas do benefício do uso de opióides na dispneia foi confirmado num relatório recente da medição de opióides endógenos durante a dispneia. Foi demonstrado durante exercício em tapete em doentes com DPOC *opioid naive* a atenuação da dispneia por opióides endógenos, circulatórios e a reversão desse pela administração de um antagonista de opióides, a naloxona. O aumento de 3 vezes no opióide endógeno do repouso para o final do exercício sugere um mecanismo pelo qual os opióides exógenos podem também beneficiar o doente sob dispneia (Mahler D et al., 2009).

Os opióides, mais comumente a morfina, têm sido estudados nas formas de administração oral, inalatória ou outra via parentérica em ensaios clínicos controlados e randomizados.

Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados com placebo em dispneia associada a qualquer doença demonstrou um efeito estatisticamente significativo apenas para as vias oral e parentérica. Na análise de subgrupo, um efeito positivo de opióides em nebulização não foi visto, embora os autores admitam os estudos disponíveis eram de má qualidade e todos com número muito pequeno de participantes (Hallenbeck J, 2012c).

Um dos sintomas mais frequentemente associado a dispneia é a ansiedade. Acerca deste assunto um estudo observacional foi conduzido por Clemens em 2011 (Clemens K and Klaschik E, 2011) com o objetivo de avaliar se a combinação de terapêutica sintomática com opióides e lorazepam apresentava eficácia e afetava a ventilação dos doentes em cuidados paliativos. Com a terapêutica combinada verificou-se redução significativa da dispneia sendo a depressão respiratória excluída considerando-se seguro e eficaz o uso de opióides em doses terapêuticas em combinação com lorazepam neste grupo de doentes. Um outro estudo (Navigante et al., 2010c) comparou o uso de morfina PO vs midazolam PO no alívio da dispneia em doentes com cancro em fase avançada no qual o midazolam foi mais eficaz.

Relativamente à necessidade de, por vezes, se associarem na prescrição opióides e sedativos nos últimos dias de vida, foi publicado um estudo (Morita T et al., 2001) tendo como base 245 doentes de cuidados paliativos. Foram estudados os efeitos de



opióides e sedativos prescritos nas últimas 48 horas na sobrevida dos doentes. Como conclusão os opióides e sedativos usados para o controle dos sintomas nos últimos dias não estão associados à sobrevida do paciente. São medicamentos seguros e úteis para alívio de certa sintomatologia grave em estágio terminal nomeadamente de cancro quando administrados sob uma dose inicial baixa e titulação adequada posteriormente.

Acerca da preocupação de que altas doses de opióides e sedativos podem encurtar a sobrevida do doente. Foi publicado um estudo observacional (Portenoy R et al., 2006) efetuado em doentes com doença oncológica, DPOC e IC para avaliar essa questão. A análise deste estudo demonstra que a dose final de opióide, mas não a mudança percentual da alteração da dosagem, foi um dos vários fatores associados ao tempo de sobrevida. No entanto a associação é muito fraca, e em análises multivariadas, este e outros fatores relevantes apenas explicam uma pequena percentagem de variação na sobrevivência. A afirmação de que a dose de opióide confere um risco extremamente baixo de morte foi ainda apoiada também pelos longos intervalos entre a dose final e a morte e a ausência de aumento de risco de opiáceos ser superior nos doentes que receberam doses mais elevadas.

Na revisão sistemática publicada por Jennings (Jennings A et al., 2002c) é reforçado o uso combinado de opioides por via oral e parentérica ou uso de opioides por via oral ou parentérica. Há evidências de que a via oral, subcutânea, endovenosa ou intramuscular são mais eficazes comparativamente à via inalatória. Os dados da meta-análise não são suficientes por si só para concluir se os opióides em nebulização são eficazes, mas os dados a partir de estudos incluídos, que não contribuem para a meta-análise, não suportam o seu uso continuado. Mais pesquisas são necessárias para determinar o mais adequado regime de tratamento.

Numa revisão sistemática e meta-análise conduzida em 2012 (Aharon B et al., 2012a) os opióides foram considerados com base na evidência, a 1ª linha farmacológica para o tratamento da dispneia relacionada com o cancro. Devem ser preferencialmente administrados por via subcutânea. A evidência do benefício de opióides em nebulização é inconclusivo sendo necessárias avaliações mais aprofundadas. O oxigénio não demonstrou benefício. As benzodiazepinas podem oferecer uma alternativa para os opióides embora a evidência seja limitada. O seu uso conjunto parece demonstrar

benefícios em determinados estudos embora outros estudos apresentem dados conflituosos. A furosemida inalatória não deve ser utilizada para a dispneia em doentes com cancro.

Foram relatados 4 casos clínicos (Benitez-Rosario M and Salinas M, 2005) acerca do uso fentanilo transmucoso oral em 4 doentes com cancro com dispneia. Os doentes eram adultos com idades compreendidas entre os 52-72 anos que sofriam de ca pulmão primário (3 casos) e cancro do cólon com metastização pulmonar (1 caso). Todos apresentavam dispneia. Foi documentada uma dose variável sem relação prévia com a administração de outro opióide. Parece haver uma grande variabilidade de resposta individual.

Uma revisão sistemática da literatura (Viola R et al., 2008) foi efetuada para saber os efeitos de opióides na dispneia bem como outros fármacos nomeadamente prometazina, benzodiazepinas e corticosteróides. Em relação aos opióides, estes nas formas sistémica ou oral podem ser usados na dispneia em doentes com cancro com benefício.

Os artigos finais incluídos nesta revisão da literatura focam-se essencialmente na doença avançada associada a dispneia. As patologias referidas dizem respeito a IC, doença oncológica, DPOC, e FPI.

Foram incluídos 27 artigos, 26 dos quais ensaios clínicos e 1 estudo observacional.

O opióide mais vezes usado foi a morfina.

As vias de administração usadas foram a oral, inalatória, subcutânea, endovenosa e epidural. Dentro destas, as mais comumente estudadas foram a oral e a inalatória.

A principal limitação encontrada foi essencialmente o número limitado de doentes das amostras, sendo que a maioria com número inferior a 20 doentes em cada estudo.

Verifica-se que, essencialmente, a investigação acerca de uso de opióides na dispneia é efetuada na área do cancro e da DPOC.

Na IC poucos estudos são publicados. Dos estudos lidos verificou-se que a morfina com titulação lenta foi eficaz no alívio sintomático de dispneia em pacientes com IC e dispneia apesar de terapêutica da doença base estar otimizada (Kannel W, 2000).

Na DPOC há estudos controversos no que diz respeito à doença avançada. Acerca da morfina LP estudos referem que em doses aumentadas o seu efeito foi superior ao placebo na diminuição da dispneia refratária (Abernethy A et al., 2003b). Outros estudos referem que a morfina LP não foi um tratamento útil na dispneia do doente com DPOC severa (Poole P et al., 1998b).

No que diz respeito à diamorfina oral, no estudo de Eiser N (Eiser N et al, 1991b) não melhorou a dispneia nem a tolerância ao exercício em doentes com “pink puffer syndrome” mas no estudo de Stephen (Stephen A et al, 2005b) foi eficaz na redução da dispneia, em doentes com FPI.

Quanto ao cancro avançado ou em fase terminal, os opióides com titulação adequada, podem ser utilizados para alívio da dispneia sem comprometer a função respiratória (Mazzocato C et al., 1999b) (Clemens E et al., 2007b).

Em relação à via inalatória, o mesmo opiáceo não apresentou um efeito específico na dispneia, sendo que altas doses de morfina inalatória não contribuíram para o aumento da tolerância ao exercício nem para o alívio da dispneia (Jankelson D et al., 1997b).

Quando comparados opióides inalatórios com inalação de solução salina, ambos demonstraram uma melhoria na dispneia semelhante o que pode ser interpretado como um provável efeito de humificação das vias aéreas e não como um efeito terapêutico da morfina (Nabeel A et al., 2001). Verifica-se que por vezes a solução salina é considerada em alguns estudos como grupo controlo ou placebo, enquanto que noutros estudos o tipo de placebo não é sequer especificado.

No entanto, um estudo demonstrou que a hidromorfona inalatória contribuiu para um alívio rápido da dispneia clinicamente relevante (Charles M et al., 2008b).

A evidência sobre o benefício de opióides em nebulização é portanto inconclusiva sendo necessárias avaliações futuras mais aprofundadas.

## 6. CONCLUSÕES

A barreira habitual para a utilização de opióides como a primeira linha no tratamento farmacológico para a dispneia é o receio de depressão respiratória e aceleração do processo de morte.

Quanto à questão se o uso de opióides está ou não indicado no tratamento da dispneia, nos artigos incluídos na revisão final, em mais de 50% é afirmada o seu benefício no alívio deste sintoma estando em concordância com outras revisões sistemáticas da literatura como por exemplo a de Jennings et al, 2002 bem como a de Aharon et al., 2012 e segundo indicado pela American Thoracic Society.

Desta forma, com esta revisão de literatura verificou-se que os opióides adequadamente administrados são fármacos seguros no tratamento da dispneia em doentes com doença avançada tanto em patologia oncológica como em patologia pulmonar como a DPOC e FPI ou cardíaca como a IC.

Há evidência de que os opióides sob a forma oral e parentérica (subcutânea, endovenosa, intramuscular) são mais eficazes relativamente à forma inalatória.

Os dados da literatura são insuficientes para concluir quando os opióides inalatórios são eficazes. Mais investigação é necessária para determinar o regime terapêutico mais apropriado.

Os estudos apresentam geralmente poucos doentes mas a morfina por via oral, SC ou IV parece ter um papel no tratamento enquanto a morfina inalada para já não. Uma dose específica não é preconizada. Ensaio randomizados controlados futuros focados na dose ótima de opióide e principal via de administração deviam ser efetivados.

A maior parte dos estudos testam a Morfina pelo que são necessários mais estudos para determinar o papel de outros opióides no tratamento da dispneia, para, com base na evidência, contribuírem para uma melhor abordagem multidisciplinar da “dispneia total”.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Abernethy A, Currow D, Frith P, Fazekas B, McHugh A, Chuong B: Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 327 n.6; 2003:1-6
- [2] Aharon B, Gvili A, Leibovici L, Stemmer S. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica* 51; 2012: 996–1008
- [3] Ahmedzai S: Palliation of respiratory symptoms. *Oxford textbook of palliative medicine*, Oxford University Press; 1998:584-616, 2th edition
- [4] Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C: How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Management* 17; 1999:256–265
- [5] Allen S, Raut S, Woollard J, Michael Vassallo: Low dose diamorphine reduces breathlessness without causing a fall in oxygen saturation in elderly patients with end-stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Palliative Medicine* 19; 2005: 128-130
- [6] Beauford W, Saylor T, Stansbury D, Avalos K, Light R: Effects of Nebulized Morphine Sulfate on the Exercise Tolerance of the Ventilatory Limited COPD Patient. *Chest* 104 n. 1; 1993: 175-178

- [7] Benitez-Rosario M, Martin A: Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in the Management of Dyspnea Crises in Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 30 n.5; 2005:395-397
- [8] Booth S; Moosavi S, Higginson J. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nature Clinical Practice Oncology* 5 n.2; 2008: 90-100
- [9] Bruera E, MacEachern T, Ripamonti C, Hanson J. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 119 n.9;1993:906-7
- [10] Bruera E, Macmillan K, Pither J, MacDonald R: Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 5 n.6; 1990: 341-344
- [11] Bruera E, Sala R, Spruyt O, Palmer JL, Zhang T, Willey J: Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: A preliminary study. *J Pain Symptom Manage* 29; 2005:613–618
- [12] Bruera E, Schmitz B, Pither J: The frequency and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Management* 19; 2000:357–362
- [13] Charles E. Inturrisi: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Selected Opioids. *The American Journal of Continuing Medical Education*; 2007:12-18
- [14] Charles M, Reymond L, Israel F: Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. *J Pain Symptom Manage* 36 (1); 2008: 29-38
- [15] Chua T, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Poole-Wilson P, Coats A: Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 29 n.1; 1997: 147–152



- [16] Clemens K, Klaschik E: Dyspnoea associated with anxiety—symptomatic therapy with opioids in combination with lorazepam and its effect on ventilation in palliative care patients. *Support Care Cancer* 19; 2011:2027–2033
- [17] Clemens K, Klaschik E: Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea. *Support Care Cancer* 16; 2008:93–99
- [18] Clemens K, Klaschik E: Symptomatic Therapy of Dyspnea with Strong Opioids and Its Effect on Ventilation in Palliative Care Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 33 n.4; 2007
- [19] Coyne P, Viswanathan R, Smith T: Nebulized fentanyl citrate improves patients' perception of breathing, respiratory rate, and oxygen saturation in dyspnea. *J Pain Symptom Manage* 23 n.2; 2002:157-60
- [20] Currow D, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P: Once-Daily Opioids for Chronic Dyspnea: A Dose Increment and Pharmacovigilance Study. *Journal of Pain and Symptom Management* 42 n.3; 2011: 388-99
- [21] during exercise in patients with chronic heart failure. *Heart* 89; 2003:1085–1086
- [22] Eiser N, Denman W, West C, Luce P: Oral diamorphine: lack of effect on dyspnoea and exercise tolerance in the "pink puffer" syndrome. *Eur Respir J* 4; 1991: 926-931
- [23] Flórez J, M, Hurlé M. Opioids in respiration and vomiting *Handbook of Experimental Pharmacology* 104 n.2; 1993: 263-292
- [24] Gallagher R: Killing the symptom without killing the patient. *Can Fam Physician* 56 n.6; 2010:544-6

- [25] Galriça I, Barbosa A: Manual de Cuidados Paliativos. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 2010, 2ª edição
- [26] Gonçalves F: Controlo de Sintomas no Cancro Avançado. Coisas de Ler; 2011, 2ª edição
- [27] Grimbert D, Lubin O, Monte M, None L, Perrier M, Carré P, Lemarié E, Boissinot E; Diot P: Dyspnée et aérosols de morphine dans les soins palliatifs du cancer broncho-pulmonaire. Rev Mal Repir 21; 2004: 1091-97
- [28] Hallenbeck J. Pathophysiologies of Dyspnea Explained: Why Might Opioids Relieve Dyspnea and Not Hasten Death?. Journal of Palliative Medicine 15 n.8; 2012
- [29] Hanks G, Nathan I, Cherny N, Nicholas A, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Chapter 11.1 ; 2011, Fourth Edition: 1107-1144
- [30] Hanks G, Nathan I, Cherny N, Nicholas A, Fallon M, Kaasa S, Portenoy R. Oxford Textbook of Palliative Medicine Chapter 10: 661-698
- [31] Harty H, Mummery J, Adams L, Banzett R, Wright G, Banner N, Yacoub M, Guz A:. Ventilatory relief of the sensation of the urge to breathe in humans: are pulmonary receptors important? Journal of Physiology 490 n.3; 1996: 805-815
- [32] Jankelson D, Hosseini K, Mather L, Seale J, Young I: Lack of effect of high doses of inhaled morphine on exercise endurance in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 10;1997: 2270–2274
- [33] Jennigns A, Davies A, Higgins J, Gibbs J, Broadley K: A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. Thorax 57; 2002: 939-44

- [34] Johnson M, Abernethy A, Currow D: Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan?. *J Pain Symptom Manage* 43 n.3: 2012:614-24
- [35] Johnson M, McDonagh T, Harkness A, McKay S, Dargie H: Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure – a pilot study. *Eur J Heart Fail* 4 n.6; 2002: 753–756
- [36] Juan G, Ramón M, Valia J, Cortijo J, Rubio E, Morcillo E, Calverley P: Palliative treatment of dyspnea with epidural methadone in advanced emphysema. *Chest* 128 n.5; 2005 :3322-8
- [37] Kallet R: The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea. *Resp Care* 52 n.7: 2007: 900-10
- [38] Kallet R: The Role of Inhaled Opioids and Furosemide for the Treatment of Dyspnea. *Respiratory Care* 52; 2007
- [39] Kamal A, Maguire J, Wheeler J, Currow D, Abernethy, A: Dyspnea Review for the Palliative Care Professional: Assessment, Burdens, and Etiologies. *Journal of Palliative Medicine* 14 n.10; 2011: 1167-1172
- [40] Kannel W: Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev* 5 n.2; 2000: 167–173
- [41] Karleyton E, Banzett R, Adams L, McKay L. BOLD fMRI Identifies Limbic, Paralimbic, and Cerebellar Activation During Air Hunger. *J Neurophysiol* 88; 2002: 1500–1511
- [42] Kaye A, Hoover J, Ibrahim I, Phelps J, Baluch A, Fields A, Huffman S: Analysis of the effects of fentanyl in the feline pulmonary vascular bed. *Am J Thor* 13; 2006: 478-484

- [43] Kirsh J et al. Effect of naloxone on maximal exercise performance and control of ventilation in COPD. *Chest* 96 n.4; 1989:761-6
- [44] Lasheen W, Panneerselvam A, Mellar P: Can We Really Say That Nebulized morphine works? *J Pain Symptom Management* 32 n.2; 2006:101-2
- [45] LeGrand S, Elias A, Khawam, Walsh D : Opioids, respiratory function, and dyspnea. *American Journal of Hospice & Palliative Care* 57 n.20; 2011: 57-61
- [46] Leung R, Hill P, Burdon J. Effect of inhaled morphine on the development of breathlessness during exercise in patients with chronic lung disease. *Thorax* 51; 1996:596-600
- [47] Mahler D, Murray J, Waterman L, Ward J, Kraemer W, Zhang X, Baird JC: Endogenous opioids modify dyspnoea during treadmill exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 33; 2009:771–777
- [48] Manning H, Mahler D: Pathophysiology of dyspnea. *Monaldi Arch Chest Dis* 56 n.4; 2001 : 325–330
- [49] Masood A, Reed J, Thomas S: Lack of effect of inhaled morphine on exerciseinduced breathlessness in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 50; 1995:629-634
- [50] Mazzocato C, Buclin T, :The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: a randomized double blind controlled trial. *Annals of Oncology* 10; 1999: 1511-1514
- [51] Mazzocato C, Nemitz J, Anwar D, Michel P: The last days of dying stroke patients referred to a palliative care consult team in an acute hospital. *European Journal of Neurology* 17; 2010: 73-77

- [52] McCannon J and Temel J: Comprehensive Management of Respiratory Symptoms in Patients with Advanced Lung Cancer. *J Support Oncology* 10; 2012;10:1–9
- [53] Miriam J: The principles of symptom control. *British Journal of Hospital Medicine* 70 n.4:2009
- [54] Morita T, Tsunoda J, Satoshi I, Satoshi C: Effects of High Dose Opioids and Sedatives on Survival in Terminally Ill Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management* 21 n. 4; 2001
- [55] Morphine Works? *Journal of Pain and symptom management* 32 n.2; 2006
- [56] Navigante A, Castro M, Cerchietti L: Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. *Journal of pain and symptom management* 39; 2010: 820-830
- [57] Navigante A, Cerchietti L, Castro M , Lutteral M , Cabalar M: Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer . *J Pain Symptom Manage* 31; 2006: 38 – 47
- [58] Nosedá A, Carpiáux J, Markstein C, Meyvaert A, Maertelaer V: Disabling dyspnoea in patients with advanced disease: lack of effect of nebulized morphine. *Eur Respir J* 10 n.5; 1997:1079-83
- [59] Osswald W; Guimarães S. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas*; Porto Editora; 2001: 163-177
- [60] Oxberry S, Lawrie I: Symptom control and palliative care: management of breathlessness. *British journal of Hospital Medicine* 70 n.4; 2009: 212-216

- [61] Oxberry S, Torgerson D, Bland J, Clark A, Cleland J, Johnson M: Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 13 n.9; 2011:1006-12
- [62] Parshall et al: An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea; 2011
- [63] Pauwels A, Buist S, Calverley A, Jenkins C, Hurd S: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care* 46; 2001:798-825
- [64] Peek M et al: *American journal of respiratory and critical care medicine* 159; 1999:321-340
- [65] Perna G, Modoni S, Valle G, Stanislao M, Loperfido F: Plasma beta-endorphin response to exercise in patients with congestive heart failure. *Chest* 111; 1997:19-22
- [66] Poole P, Veale A, Black P: The Effect of Sustained-Release Morphine on Breathlessness and Quality of Life in Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157; 1998: 1877-1880
- [67] Portafolio de Evidencias: Fisiologia Médica – “Regulacion de la Ventilacion”, disponível em <http://isaverm.blogspot.pt>
- [68] Portenoy R, Sibirceva U, Smout R, Horn S, Connor S, Blum R, Spence C, Perry G: Fine., Opioid Use and Survival at the End of Life: A Survey of a Hospice Population. *Journal of Pain and Symptom Management* 32 n.6; 2006
- [69] Respiratory system, disponível em <http://quizlet.com/4851457/flashcards>

- [70] Reuben D, Mor V: Dyspnea in terminally ill cancer patients. *Chest* 89; 1986:234-6
- [71] Rowell N, Gleeson V: Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol R* 14 n.5; 2002:338-51
- [72] S. Chandler: Nebulized opioids to treat dyspnea. *Am J Hospice Palliat Care* 16; 1999:418–422
- [73] Schwartzstein M, Lahive K, Pope A, Weinberger S, Weiss J.: Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 136 n.1; 1987:58-61
- [74] Smoller J, Pollack M, Otto M, Rosenbaum J, Kradin R: Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med.* 154 n.1; 1996:6-17
- [75] Sykes N, Thorns A: Sedative use in the last week of life and the implications for end of life decision making. *Arch Internal Medicine* 163 n.3; 2003: 341-4
- [76] Thomas J, Von Gunten F: Clinical management of dyspnoea. *Lancet Oncol.* 3 n.4; 2002 :223-8
- [77] Viola R, Kiteley C, Lloyd N, Mackay J, Wilson J, Wong R: The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 16 n.4; 2008:329-37
- [78] Walsh D et al. *Palliative Medicine* Chapter 159; 2009, 1st edition
- [79] Walsh D et al. *Palliative Medicine.* Chapter 127; 2009, 1st edition

- [80] Wen-Yu H, Tai-Yuan C, Shao-Yi C, Ching-Yu C: Morphine for Dyspnea Control in Terminal Cancer Patients: Is It Appropriate in Taiwan?. *Journal of Pain and Symptom Management* 28 n.4; 2004
- [81] Williams S, Wright D, Marshall P: Safety and potential benefits of low dose diamorphine
- [82] Young H, Daviskas E, Keena V: Effect of low dose nebulised morphine on exercise endurance in patients with chronic lung disease. *Thorax* 44; 1989:387-390
- [83] Zeppetella G: The palliation of dyspnea in terminal disease. *Am J Hosp Palliat Care* 15 n.6; 1998: 322-30